Tierexperimentelle Untersuchungen an per primam heilenden Hautwunden mittels hochfrequentem Wechselstrom

---

von

Gustav Möller

aus Holzminden/Weser

1966

1966 № 142

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535725_0055

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
Erlangen - Nürnberg
Direktor : Professor Dr. med. G. Hegemann

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN PER PRIMAM HEILENDEN HAUTWUNDEN MITTELS HOCHFREQUENTEM WECHSELSTROM

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
zu
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gustav Möller
aus Holzminden/Weser

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen - Nürnberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Prof. Dr.Dr. G. Steinhardt

Referent: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.7.1966

Meinem Vater

Meinen Lehrern

Mein Dank gilt Herrn o. ö. Professor Dr.med.G.Hegemann, Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen - Nürnberg, für die Überlassung des Themas.
Herzlich danke ich Herrn Dr.med.H.Schaudig, Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen - Nürnberg, für die Anregungen und die Unterstützung der Experimente.

INHALTSVERZEICHNIS

I. ALLGEMEINER TEIL

A. Methoden zur Untersuchung der Wundheilungsvorgänge 1
1. Entwicklung der Untersuchungsmethoden . . 1
2. Experimentelle Anordnungen und ihre Nachteile 7
3. Forderungen an eine neue Methode 9
B. Die Vorgänge bei der Wundheilung 10
1. Definition 10
2. Anlauf der reparativen Kräfte in der Wunde 12
3. Gewebliche Bestandteile in der heilenden Wunde 13
4. Zeitlicher Ablauf der Wundheilung 15
C. Faktoren, die auf die Wundheilung einwirken . . 18
1. Lokale Einflüsse 18
2. Allgemeine Einflüsse 21

II. EXPERIMENTELLER TEIL

A. Tensiometrische Versuche 27
1. Diskussion 30
B. Versuche mit Gleichstrom 32
C. Erste Versuche mit hochfrequentem Wechselstrom 33
D. Hauptversuche 35
1. Tierhaltung 35
2. Operationsmethode 36
3. Elektrische Geräte und ihre Schaltung . . 38
4. Elektrische Fehlerquellen 41
5. Berechnung der Meßwerte 41
6. Die Elektroden 43
E. Ergebnisse 47
1. Ergebnisse der Versuche am Meerschweinchen 47
2. Vergleich der Ergebnisse von Mensch und Tier 59
3. Diskussion 59
4. Zuverlässigkeit der Methode 61
F. Zusammenfassung 63
G. Literaturverzeichnis 64

I. ALLGEMEINER TEIL

A. Methoden zur Untersuchung der Wundheilungsvorgänge

Die Geschichte der Wundheilungsforschung ist die Geschichte der zahlreichen Versuchsanordnungen, die bestimmt sind, die komplexen Geschehnisse, die zum Verschluß eines Gewebsdefektes führen, zu klären.
Ausgehend von dem Gedanken, daß lineare Wunden weniger unkontrollierbaren Einflüssen ausgesetzt sind als flächenhafte Gewebsverluste, liegen dieser Arbeit Experimente an per primam heilenden Wunden zugrunde.

1. Entwicklung der Untersuchungsmethoden

Im Folgenden ist gerafft ein historischer Überblick über die Entwicklung der Wundheilungsforschung seit 1853 gegeben.

PAGET (1111) 1853

Prüfung der wiederkehrenden Spannkraft getrennter und wiedervernähter Achillessehnen beim Kaninchen durch Zugbelastung.

Die Reißfestigkeit ist ein zeitabhängiger Faktor.

CHLUMSKY(32) 1899

Wundheilungsexperimente mit Druckbelastung von Darmanastomosen.

Erstmals experimentell exakte Wundheilungsmessung.

SANDISON(136) 1924

Entwicklung der Transparent-Kammer-Technik.

Histologische Studien der Wundheilung in vivo.

HOWES,SOOY+HARVEY(78) 1929

Exakte experimentelle Messung der Rückkehr der Spannkraft einer einfachen durch Einschnitt verursachten Wunde: Tensiometrie.

Die Rückkehr der Spannkraft einer Wunde ist ein Maß für die Vernarbungszeit.

HARVEY(66) 1929

Zersprengen von Hohlorganen durch hydraulischen Druck.

Die Messung der Reißfestigkeit einer Wunde ist ein Maß für den Fortschritt der Fibroplasie.

SANDBLOM(130) 1944

Konstruktion des exakten, heute gültigen Tensiometers, das es gestattet innere und äußere Faktoren, die auf die Wundheilung einwirken, zu erfassen.

Die Reißfestigkeit stellt nunmehr bei guter Nahttechnik einen in erträglichen Grenzen variablen Wert da.

DUNPHY+UDUPA(43,44) 1955

Histochemische Untersuchungen an der heilenden Wunde in Verbindung mit Reißversuchen.

Die Messung der Reißfestigkeit einer Wunde während der latenten Periode erfasst die Kollagenbildung(2.Periode der Fibroplasie).

NILSSON+WENDEBERG(108) 1957

Reißversuche unter gleichzeitiger histologischer Kontrolle der heilenden Wunde.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung am 5.postoperativen Tag änderten sich nicht mit den Reißwerten.

CATCHPOLE(31) 1957
HEALEY+WILLIAMSON(157) 1957

Histologisch-histochemische Untersuchungen am Wundgewebe.

Klärung des Zusammenhanges zwischen Bindegewebsverletzung, begleitender Wasseraufnahme und Änderung in der Verteilung der Elektrolyte.

KAHLSON,NILSSON,ROSENGREN + ZEDERFELDT(86) 1960

Histochemische Studien der Wundheilung an reinem Granulationsgewebe:durch subcutan implantierte Ivalonschwämme gewonnen.

Wirkung der Histaminbildung bei der Wundheilung untersucht.

RAEKALLIO(118) 1961

Fortsetzung der histologisch-histochemischen Wundheilungsversuche.

Klärung der histochemischen Abläufe in der Wunde während der ersten Stunden nach Wundsetzung.

DOUGLAS(41) 1961

Konstruktion eines Hg-Tensiometers sowie eines doppelschneidigen Skalpells zur Verringerung der Fehlerquellen der Reißmethode.

Die Fehlerquellen der Reißmethode lassen sich nicht verringern.

WHITE,SHETLAR+SCHILLING(154) 1961

Gewinnung reinen Granulationsgewebes durch subcutan implantierte Drahtmaschenzylinder und seine elektrophoretische Analyse.

Im frühen Wundheilungsgewebe dominieren die Glucoproteine, später erscheinen die Mucopolysaccharide.

RUSSEL+BILLINGHAM(125) 1962

Bildung subcutaner Taschen durch Injektion von Luft in das subcutane Bindegewebe.Anschließend Injektion von Flüssigkeiten.Ebenfalls Gewinnung reinen Granulationsgewebes.

Aufzeichnung der histologischen Wundheilungsabläufe nach den Möglichkeiten der derzeitigen Histologie.

KÜHNAU(91) 1962

Biochemische Untersuchungen an der heilenden Wunde.

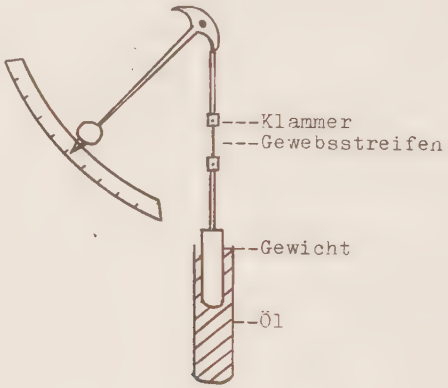
Erkenntnisse über biochemische Abläufe bei der Wundheilung,insbesondere über die Wirkung einiger Stoffe von hormonalem Charakter:Leucotaxin,Kallidin, Nekrosin.
Klärung der chemischen Leistung der Fibroblasten.

2. Experimentelle Anordnungen und ihre Nachteile

Weite Verbreitung hat die Methode den Heilungsprozeß durch Prüfung der wiederkehrenden Spannkraft einer Narbe zu verfolgen gefunden:PAGET(111);CHLUMSKY(32);HOWES,SOOY + HARVEY(78);HARVEY(66,67);SANDBLOM(130);SANDBLOM,PETERSEN + MUREN(132).
Durch Weiterentwicklung des SANDBLOMschen Tensiometers zur Messung der Reißfestigkeit in situ und Abänderung desselben(Hg-Tensiometer von DOUGLAS(41) stellt die Tensiometrie heute bei guter Nahttechnik einen in erträglichen Grenzen variablen Wert da.So versprechend sie ihrer einfachen Technik wegen sein mag,ist sie mit wesentlichen Nachteilen behaftet.Es gelingt nicht,weder mit dem doppelschneidigen Skalpell(DOUGLAS 41)noch mit dem guilliotineähnlichen Gerät von LEVENSON,OATES + GEEVER (92),vollkommen gleibreite Gewebsstreifen zu schneiden.
Für den Nachteil der natürlichen Verschiedenheit (Teststruktur) der Gewebsstücke führt DOUGLAS (41) den Beweis an,daß selbst identische Papierstreifen keine homogenen Resultate bringen.In jedem Fall müssen die Ergebnisse statistischer Analyse unterworfen werden.
Das Einspannen der Gewebsstreifen in das Tensiometer erfordert größte Exaktheit um zu verhindern,daß Scherkräfte auftreten.Das Zuggewicht würde anstatt auf die Gesamtlänge der Narbe nur auf ein Teilstück konzentriert werden.

Damit wäre der gewonnene Wert unbrauchbar, zumal das Teilstück durch Nahtkanäle perforiert und geschwächt sein könnte.

Das Prinzip aller Tensiometer gibt folgende Zeichnung nach SANDBLOM(130) 1944 wieder:



Eine andere mechanische Methode wird von ZHURAVSKY und MISHINA(161) angegeben. Die Autoren legten eine Drahtschlinge in vernähte Inzisionen ein und entfernten sie nach 48 Stunden mit Hilfe einer Federwaage. Eine Auswertung dieser Technik kann nicht gegeben werden, da keine weiteren Untersuchungen mit der Methode in der Literatur gefunden werden konnten.

Die Gewinnung reinen Granulationsgewebes mit Hilfe verschiedener Anordnungen wie die subcutane Implantation von Polyvinylschwämmen, Tantalumdrahtkugeln oder durch Bildung subcutaner Taschen (granuloma pouch) : RUSSEL und BILLINGHAM(125), Ivalonschwämmen: KAHLSON, NILSSON,

ROSENGREN und ZEDERFELDT(86),Drahtmaschenzylindern: WHITE,SHETLAR und SCHILLING(154) und seine elektrophoretische,histochemische und histologische Bestimmung - auch in Verbindung mit einer mechanischen Untersuchungsmethode - erbrachte die Klärung genauerer Vorgänge des Heilungsprozesses wie die chemische Leistung der Fibroblasten(KÜHNAU 91),Änderung in der Verteilung der Elektrolyte bei Verletzung(CATCHPOLE 31) und die spezifische Wirkung bestimmter Substanzen wie den Angriff des Cortisons an den Polysacchariden(KÜHNAU 91).
Alle Methoden einschließlich der Autoradiographie und der Intravitalmikroskopie haben den Nachteil,daß sie blutig,nicht reproduzierbar oder mit erheblichen Fehlerquellen belastet sind.

3. Forderungen an eine neue Methode

Eine neue Technik zur Erforschung der Vorgänge in der heilenden Wunde sollte daher zur Ausschaltung von Fehlerquellen die folgenden Forderungen erfüllen:

I. Anwendbarkeit bei Mensch und Tier
II. Unblutigkeit und Schmerzfreiheit
III. einfache Ausführung
IV. kein Einfluß auf den Heilungsverlauf
V. Verfolgung der Wiederherstellung über beliebig lange Zeit:Reproduzierbarkeit
VI. geringe Kosten.

B. Die Vorgänge bei der Wundheilung

1. Definition

Die Wundheilung ist eine Spezialform der Entzündung: BLOCK(15),HOWES(82),MARCHAND(100),MENKIN(104,105), ZOLLINGER(163).

AREY(7): Eine traumatische Entzündung ist immer da, charakterisiert durch Hyperämie,Exsudation,Leukozytenauswanderung etc.

Die Wundheilung läuft immer mit optimaler Geschwindigkeit ab(HEGEMANN 74).Die Vorgänge,die zum Verschluß eines Defektes führen,sind weitgehend bekannt und untersucht,wenn auch die eigentliche Ursache der Reparation vorläufig nur in der Theorie erscheint: CARREL(27),BURROWS(22),AREY(7),WEISS(152,153).Frühere Untersuchungen und Literaturstudien finden sich bei LOEB(94),MARCHAND(100),von GAZA(55),HÄBLER(64),CARREL(26), HOWES und HARVEY(79,81),AREY(7).Neuere bei SANDBLOM(130, 134),HARVEY(66),HOWES(82),HARTWELL(65),ROSTOCK(124), ALLGÖWER(5),HEGEMANN(70,71,73),BLOCK(15),WILLIAMSON(156), GRILLO(62,63),SLOME(142),RUSSEL und BILLINGHAM(125), ZEDERFELDT(160).Dazu kommen differenzierte histochemische Untersuchungen am Wundgranulationsgewebe: SYLVEN(145),BALAZS und Mitarb.(8),DUNPHY und Mitarb.(43), LINDNER(93),RAEKALLIO(117,118),WILLIAMSON(157),KÜHNAU(91).

Wundheilung heißt Wiedervereinigung getrennten Gewebes durch Wundkontraktion und Ausfüllung mit Granulationsgewebe,das zunächst zell- und gefäßreich sich im weiteren Verlauf in zell- und gefäßarmes,faserreiches Narbengewebe umwandelt.Das Narbengewebe ist gegenüber den zerstörten Zellverbänden minderwertig,da es weder anatomisch,funktionell noch strukturmäßig einen vollwertigen Ersatz darstellt(MARCHAND 100).RIEHL(121) nennt es ein Surrogat.In manchen Fällen ähnelt die Reparation einer Regeneration(HEGEMANN 74).

Die Heilung per secundam,ausgezeichnet durch Gewebsverlust,durch Bildung eines Granulationsgewebes und Kontraktion(AREY 7 ,HEGEMANN 71,73) und ihre quantitativen Studien durch Messung der Kontraktionsrate (CARREL 29,30 ,du NOÜY 109,110) ist in vorliegender Untersuchung unberücksichtigt geblieben.

Die in sauberen Schnittwunden mit unbedeutendem Gewebsverlust bei guter Adaptation der Wundränder durch epitheliale Regeneration ablaufende Heilung per primam ist wie erstere ein zeitabhängiger Faktor.Sie sollte daher schon kurz nach der Wundsetzung kontrolliert und über längere Zeit verfolgt werden,um weitgehende Kenntnisse der Faktoren,die Einfluß auf die Heilung haben,zu erhalten.Auf diese Faktoren wird in einem späteren Kapitel eingegangen.

Da nach Ansicht verschiedener Autoren(HARVEY 67) keine artspezifischen Eigenheiten bei der Heilungszeit weicher Gewebe und der gängigen Laboratoriumstiere(CARREL 28)

bestehen,und HEGEMANN(68) feststellt,daß alle Säugetiere gleiche Heilungsgeschwindigkeit zeigen,mag es erlaubt sein,aus den zahlreichen Veröffentlichungen über die Wundheilung einen Überblick der ablaufenden Vorgänge in der heilenden Wunde in Beziehung zur Zeit nach Wundsetzung zu geben.

2. Anlauf der reparativen Kräfte in der Wunde

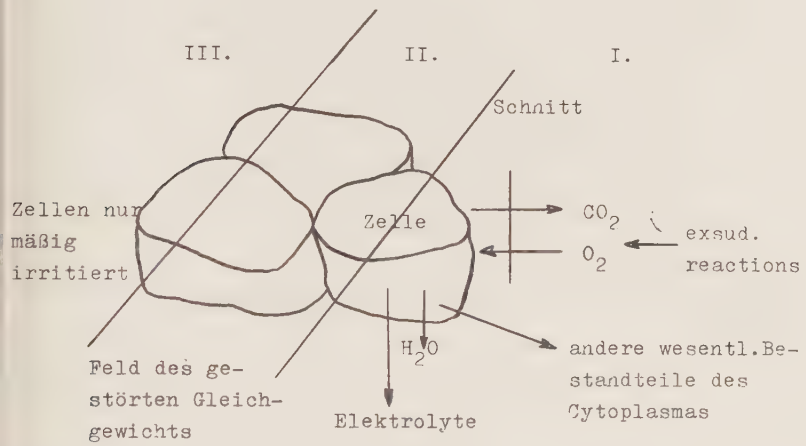
Zunächst einige Gedanken über die Kräfte,die eine Schließung des Gewebsdefektes bewirken.
CARREL(27) nimmt gewisse Substanzen an,die durch die verletzten Zellen frei geworden sind und nicht an direkte Stimulation der Zellen durch Traumatisierung(VIRCHOW 149). Diese Ansicht wird geteilt von AREY(7),COOK und FARDON(36), HEGEMANN(68),HARVEY(67).Letzterer stellt den Vorgang wie folgt dar:Die Ursache für das Anlaufen der reparativen Kräfte ist bei scharfer Durchtrennung des Gewebes durch das Skalpell die Verletzung von Zellen,die das nunmehr irritierte Areal in drei Zonen teilt,die 1920 von BORST(17) beschrieben wurden.In der folgenden Abbildung(HARVEY 67) sind sie mit I,II und III bezeichnet:

I. Das Feld der exsudativen Reaktionen,d.h.der unmittelbar vom Schnitt getroffenen Zellen,die Wasser, Elektrolyte und andere wesentliche Bestandteile des Cytoplasmas abgeben.Es kommt zu einer Unterbrechung des O_2-CO_2-Gasaustausches.

II. Das Feld des gestörten Gleichgewichtes,in dem

es zu einem gestörten Stoffwechsel der an die verletzten Zellen angrenzenden Zellen durch Elektrolytverschiebungen und Azidose kommt.

III. Das Feld der mäßigen Irritation. Die Zellen liegen soweit vom Verletzungsgebiet entfernt, daß ihr Stoffwechsel nur gering gestört ist.



3. Gewebliche Bestandteile in der heilenden Wunde

Der Ersatz des nekrotischen Gewebes und des provisorischen Füllmaterials nach Auflösung durch Leucozyten und Makrophagen wird gefolgt von Proliferation ortsständiger Zellen.

I. Pluripotente adventitielle Zellelemente, die zu

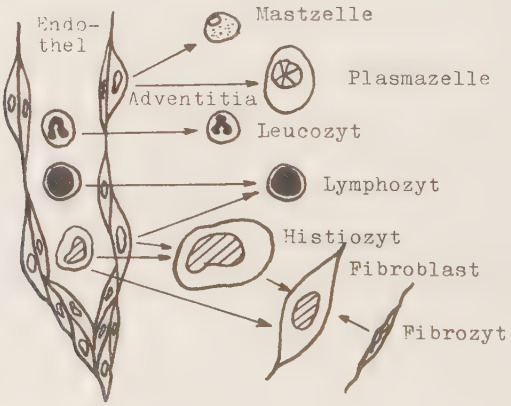
1. Makrophagen (Histiozyten), zusätzlich aus dem Blut
2. Gewebsplasmazellen
3. Lymphozyten, zusätzlich durch hämatogene Auswanderung
4. Mastzellen
5. Fibroblasten werden können.

II. Fibroblasten, die aus

1. Rückbildung (Entdifferenzierung) ortsständiger Fibrozyten
2. Umbildung von Adventitiazellen über Histiozyten
3. Umwandlung der aus dem Blut getretenen Monozyten entstenen.

III. Gefäßsprosse

Die graphische Darstellung erleichtert die Übersicht: ZOLLINGER(163).



4. Zeitlicher Ablauf der Wundheilung

Im Folgenden sind die Vorgänge im Gewebe nach scharfer Durchtrennung in Abhängigkeit von der Zeit gezeigt:

1. - 2.	Stunde:	Blutung und Exsudation:Wundsekret,Gewebsschwellung,Azidose(LINDNER 93 ,AREY 7), Aminopeptidasetätigkeit(RAEKALLIO 118)
2. - 4.	"	Grundsubstanzentmischung(LINDNER 93 , SCHALLOCK 138),saure und alkalische Phosphatase,Cytochromoxydase- und succinate Dehydrogenasetätigkeit(RAEKALLIO 118)
2. - 6.	"	Grundsubstanzauflösung,Faserzerfall,extrazelluläre Fermentaktivierungen,Aktivierung mesenchymaler phagozytierender Zellen (LINDNER 93 ,RAEKALLIO 118)
4. - 6.	"	Hyperämie,Fibrinabscheidung,Leucozytosebeginn und -verstärkung
6. - 8.	"	Zell- und weiterer Gewebszerfall
8. -16.	"	Zellaktivierung:Fermente(LINDNER 93), Wanderung polymorphkerniger und einkerniger Zellen,Nukleinsäuren(RAEKALLIO 118)
nach 24	"	maximale Hydration:fällt innerhalb von 3 Wochen zur Norm ab,Auswanderung polynuklearer Leucozyten in beträchtlichem Maße (ALLGÖWER 5 ,RAEKALLIO 118),Fibroblasten nachweisbar(DUNPHY und UDUPA 43 ,ROSS und BENDITT 122,123 ,CHU 33)
16.-32.	"	Zellproliferation:Mitoseraten biochemisch von DUMONT s.LINDNER(93) bestimmt,H^3-Einbau,Zellmodulation(LINDNER 93),Säuremukopolysaccharide(RAEKALLIO 118)

nach 36 Std.	Wanderung der upper protoplasmatic layer beendet(AREY 7)
2. Tag	Fibroblastenähnliche Zellen wandern in den Defekt(ZEDERFELDT 160),Bindegewebs- und Endothelzellen(AREY 7)
32.-72. Std.	Fibroblastenvermehrung:RNS- und DNS-Anstieg (LINDNER 93),Kapillarisierung
3. Tag	Gefäße(AREY 7),Kollagensynthese(KÜHNAU 91), kollagene Fasern(ROSS und BENDITT 122,123)
3. - 4. "	histochemische Grundsubstanzbildung,S^{35}- und O_2-Aufnahme(LINDNER 93)
3. - 7. "	Anstieg der Fibroplasie
4. "	steiler Anstieg der Fibroblastenaktivität (HARVEY 67),histologisch - histochemische Faserbildung,Kollagenbildung(HOSODA 77 , FLOREY 51 ,FRICK 53),Beginn der Wund-elastizität(LINDNER 93),fast vollkommene Infektresistenz(HEGEMANN 70 ,ZOLLINGER 163 , RAUCH 119,120)
4. - 5. "	chemische Grundsubstanzbildung:Anstieg der Bausteine(LINDNER 93)
5. "	Maximum der versilberbaren Reticulinfasern (DUNPHY und UDUPA 43),Maximum der Vascularisation (WEIBER 151)
5. - 6. "	chemische Kollagenbildung
6. "	Anstieg der Reißfestigkeit(ZEDERFELDT 160 , HOWES und Mitarb. 79,80 ,HEGEMANN 71 ,HOWES 82 , DUNPHY und UDUPA 43)
7. "	Gefäßsprosse(ZOLLINGER 163)
6. - 8. "	Maximum der Cystin(S^{35})aufnahme bei chirurgischen Patienten(WILLIAMSON und HALEY 157)

6. -10. Tag	Kollagenfaserquellung und -reifung (HOSODA 77),Maximum der Wundkontraktion Maximum der Granulationsgewebsbildung (LINDNER 93)
10. "	Vollbild der perivasculären Proliferation und Migration(ZOLLINGER 163 ,GILLMAN 58 , GILLMAN und Mitarb. 59)
11. "	Maximum der S^{35}- und O_2-Aufnahme(LINDNER 93)
11.-14. "	Maximum der Reißfestigkeit(HOWES,SOOY und HARVEY 78 ,HARVEY 67 ,HEGEMANN 71 ,HOWES 82 , DUNPHY und UDUPA 43 ,ZOLLINGER 163) Abnahme des Stoffwechsel- und Epithelisations-maximums,Neubildungsvorgänge(LINDNER 93)
14. "	Epidermisation,Zellgröße,Mitosen und Dicke der Keimschicht beim Meerschweinchen normal(AREY 7), Zahl der Fibroblasten nimmt rapide ab(HEGEMANN 73)
12.-18. "	Maximum der Kollagenbildung(FLOREY 51 ,FRICK 53)
15.-21. "	Zellabnahme,Narbe bzw. Wiederherstellung (LINDNER 93)
nach 5 Wo.	Bildung elastischer Fasern(FRICK 53)
nach 6 Wo.	Kollagenmicellen bieten typisches ausgereiftes Bild(HEGEMANN 72)
n.3-4 Mo.	Bildung elastischer Fasern beendet(SCHRÖTER 140 , FRICK 53)

Die vielfältigen Vorgänge lassen drei grössere Phasen erkennen,deren zeitliche Dauer weitgehend von der Art sekundärer Komplikationen abhängig ist(WILSON 158):

I. exsudativ-nekrotische Phase mit Fibrinschorfbildung, auch LATENTE PERIODE genannt:

4. - 6. Tg. HOWES,SOOY und HARVEY(78)
bis 4. " HARVEY(67)

1. - 5. Tg. AREY(7)
2. - 6. " ZEDERFELDT(160)
128 Std. RAEKALLIO(117)
1. - 5. " LINDNER(93)
1. - 5. " ZOLLINGER(163)
4 - 5 Tage RUSSEL und BILLINGHAM(125)

II. proliferative Phase mit Zellvermehrung und folgender Grundsubstanzbildung, später Faserproliferation. Grundsubstanzbildung geht Faserbildung voraus(LINDNER 93).

III. Regenerationsphase: Maximum der Wundkontraktion
Maximum der Granulationsgewebsbildung
Maximum der Epithelisierung(LINDNER 93)

C. Faktoren, die auf die Wundheilung einwirken

In allen Stadien kann die Wundheilung von einer Vielzahl von Faktoren beeinflußt werden, die in dem komplexen Vorgang der Wundheilung(ZOLLINGER 163) zahlreiche Angriffsmöglichkeiten haben.

1. Lokale Einflüsse

Wundinfektion: BOTSFORD(18) untersuchte den Einfluß von Infektionen auf die Wundheilung und fand bei Anwesenheit weniger virulenter Erreger (staphylococcus albus) eine Erhöhung der Reißfestigkeit in vivo. AREY(7) schreibt der Infektion eine negative Wirkung zu, selbst wenn der Abzeß irgendwo entfernt im Körper liegt. Über die nachteilige Beeinflussung der Wundheilung durch Talkumgranulome und

Fadenreste berichten ZOLLINGER(163) und SANDBLOM(131).

Wundkomplikationen: durch Hämatome, Serome, Epithelzysten, lipophage Granulome, Talkumgranulome(ZOLLINGER 163), Fadenreste.

Einfluß entfernter Traumata: Excisionen, Frakturen, Verbrennungen, Abzesse, Incisionen, Quetschung. Ausführliche Literaturstudien finden sich bei ZEDERFELDT(160), SANDBLOM und MUREN(133). Wundtrauma führt zur Aktivierung des HVL-NNR-Systems und stört so den Heilungsverlauf durch vermehrte Bildung von Cortison(KÜHNAU 91).

Mechanische Einwirkungen: auf die Wundheilung wie Druck (AREY 7) oder Zugspannung durch Lokalisation und Form der Wunde(SANDBLOM und MUREN 133).

Intravasculäre Aggregation: von Erythrozyten durch verminderte Suspensionsstabilität des Blutes (blood sludge). KNISELY(89,90): Ein mechanisches Trauma ist sofort von intravasculärer Aggregation gefolgt. Drei Zonen sind zu unterscheiden:

I. innere Zone: thrombosierte Gefäße
II. Zwischenzone: ankommendes Blut wird in grützeähnliche Masse verwandelt (sludge)
III. äußere Zone: normale Zirkulation

Literatur siehe Arbeiten von LÖFSTRÖM und ZEDERFELDT(95,96), ZEDERFELDT(160). Letzterer schreibt über die Wechselbeziehung zwischen Wundheilung und intravasculärer Aggregation: Die Verzögerung der Heilungsrate steht in Beziehung zur reduzierten Suspensionsstabilität des Blutes, die zu intravasculärer Aggregation, Erythrostasis in postkapillären

Venolen und geschädigter Kapillarströmung führt.Das bedingt CO_2-Retention,Hypoxie(FAHRAEUS 48),degenerative Läsionen in Leber und Niere(GELIN 56).

Vasokonstriktion: Über ihren negativen Einfluß auf die Heilung siehe SANDBERG und ZEDERFELDT(129),BJÖRLIN(13).

Blutungsschock: nachteilige Wirkung auf die heilende Wunde (SANDBLOM 131).

Iatrogene Faktoren: wie Verbandmaterial:CARREL(26),BARON(9,10), SCALES und WINTER(137),Nahtmaterial:WIANCKO,KLIND und MACKENZIE(155),MYERS,POSTLETHWAIT und SMITH(107),Nahttechnik:PRESTON(116),FAST,NELSON und DENNIS(49),BORGSTRÖM und SANDBLOM(16),ADAMSONS und ENQUIST(4).

SANDBLOM(131):Die Nahttechnik ist von geringerer Bedeutung als die Spannung der Wundränder.Wunden unter Spannung zeigen geringere Reißfestigkeit als Kontrollwunden.

Röntgenstrahlen: Ihre Wirkung ist direkt abhängig von der Dosierung.Kleine Dosen regen den Heilungsprozeß an(AREY 7), größere wie etwa 750r verzögern den Wundverschluß,obwohl es zum endgültigen Verschluß kommt(GRILLO und PORTSAID 63). Das beruht auf

I. Rückgang der Fibroblastenbildung
II. verhinderte Kapillarsprossung
III. Desorganisation der Wiedernerstellungsarchitektur.

Bei stärkerer Dosierung (1500 - 2000r) ist die Heilung stark verzögert:BLAIR,van den BRENK,WALTER und SLOME(14). Z u ähnlichen Ergebnissen kommt SMIRNOV(143),der Ratten einer Ganzkörperbestrahlung aussetzte.

CARREL(26) fand nach Anwendung von Reizmitteln wie Terpentin,Mark von Hühnerembryonen,Bakterien eine verkürzte latente Periode.Die Ergebnisse wurden bestätigt von BOTSFORD(18) (siehe Wundinfektion),SANDBLOM(131),der Sulfonamidpulver anwandte und DUNPHY(42).Letzterer sah eine schnelle Bildung von Kollagen bei Anwendung von bakteriellen Pyrogenen.

2. Allgemeine Einflüsse

Alter: du NOÜY(109,110) schreibt dem Alter eine reduzierte Heilungskraft zu.Ähnliche Ergebnisse fanden LÖFSTRÖM und ZEDERFELDT(95,96) ,KLINGSBERG und BUTCHER(87),DOBERAUER(40). Bei alten Ratten bleibt der Heilungsprozeß durch vorübergehendes völliges Hungern unbeeinflußt,während bei jungen Tieren schon die Reduzierung des Futters auf die Hälfte eine empfindliche Schädigung der Heilung hervorruft(HOWES, BRIGGS,SHEA und HARVEY 80).Ein wahrscheinlicher Zusammenhang besteht mit der Beobachtung von BOULTOUGH,daß die Mitosetätigkeit der Epidermis im mittleren Alter ansteigt. SANDBLOM(130,131) dagegen gesteht dem Alter nur einen geringen Einfluß auf die heilende Wunde zu.HOWES und HARVEY(79) fanden keinen Unterschied der Reißfestigkeit von alten und jungen Tieren.

Anämie und Austrocknung: verzögern die Heilung beträchtlich: SANDBLOM(131),ZEDERFELDT(160),ZOLLINGER(163).Verhindert wird dieses durch Auffüllen des Blutvolumens mit Plasma oder Plasmasubstituenten(BESSER und EHRENHAFT 11),sodaß der

eigentliche Einfluß der Anämie auf die Wundheilung durch reflektorische Vasokonstriktion und Änderung der Kapillarströmung zustande kommt(SANDBERG und ZEDERFELDT 129). Eisenmangelanämie(WATERMANN,BIRKHILL,PIRANI und LEVENSON 150),sowie durch Milchdiät hervorgerufene Anämie(WATERMANN 150) sind ohne Wirkung auf die Wundheilung bei Ratten. Durch Wiederherstellung der zirkulierenden Plasmamenge kurz nach Blutverlust durch Übergang von interstitieller Flüssigkeit kommt es möglicherweise zu Dehydration des Gewebes,wobei Haut und Muskeln als erste betroffen sind. Weitere Literatur siehe BIRD und MACKAY(12) ,SANDBLOM(131). Ferner verhindert die Dehydration das exakte Adaptieren der Wundränder(ZEDERFELDT 160).

Ernährung: I. Eiweißmangel: CLARK(34) fand die latente Periode beim Hund durch proteinreiche Kost aufgehoben.Ergänzt wird das Ergebnis durch die Untersuchungen von THOMPSON,RAVDIN und FRANK(zitiert bei ZEDERFELDT 160),die herausfanden,daß Hypoproteinämie die Wundheilung durch Verminderung des kolloid-osmotischen Druckes und Bildung von Gewebsödemen verzögerte.Siehe auch DUNPHY(42),ZOLLINGER(163),PEACOCK jr.(113,114,115).Die Veränderung in der Verteilung der Serumproteine führt zur Verminderung der Suspensionsstabilität des Blutes(ZEDERFELDT 160).s.S.19

II. Vitamin C -Mangel: Negativer Stimulus durch Kollagensynthesestörung(ZOLLINGER 163),eine Bestätigung der Versuche SAITTAs(126,127,128):der Vernarbungsprozeß ist bei Vitamin C -Mangel sowie Vitamin C -Avitaminose aufgehoben.Literaturangaben siehe BUECHS und EIFINGER(19).

Vitamine: Über den stark hemmenden Einfluß einer allgemeinen Avitaminose auf die Heilung ist von ISHIDO(84) berichtet worden.Umfassende histologische Studien aus neuester Zeit stammen von YABUKI(159).

Temperatur: Heraufsetzung der Temperatur um 10° C verdoppelte die Vernarbungsrate beim Alligator(EBELING 45). Ähnlichen Erfolg hatte FUKE(54) mit Wärmestrahlungsversuchen bei Ratten.ERICI(47) begründete die Wirkung,gestützt auf eigene Tierversuche bei erhöhter Umgebungstemperatur,mit:

I. der van't Hoffschen Regel
II. erhöhter Durchblutung der Haut durch das Wärmezentrum
III. allgemeine metabolische und hormonelle Änderungen.

LÖFSTRÖM und ZEDERFELDT(95,96,97) fanden einen Zusammenhang zwischen intravasculärer Aggregation während Hypothermie und Verzögerung der Heilung nach Hypothermie. Über Vasokonstriktion und Kälte siehe LUNDGREN,MUREN und ZEDERFELDT(99).CALDWELL,DONOHUE und ROSENBERG(23) fanden die Reißfestigkeit in Ratten bei 20° C größer als bei 30° C.

Körpergewicht: FINDLAY und HOWES(50) vermochten keinen negativen Effekt auf die Heilung oberflächlicher Hautdefekte oder auf die Reißfestigkeit vernähter Incisionen nachzuweisen,wenn das Körpergewicht auf weniger als 20% reduziert wurde.Je schwerer das Versuchstier(Ratte),um so größer die Reißfestigkeit(CALNAN und FRY 24).

Physikalisch-chemische Faktoren: Von ihnen seien besonders im Hinblick auf die spätere Versuchsanordnung der

Flüssigkeitsgehalt von Wundgewebe,die Elektrolyte und die Wasserstoffionenkonzentration erwähnt.TAMMANN, BLÜMEL und ROESE(146) beobachteten eine Vermehrung des Wassergehaltes von aseptischen Hautverpflanzungen innerhalb von drei Stunden,während das Maximum der Hydration am Ende des ersten Tages erreicht ist.Danach allmähliche Abnahme bis zum Erreichen des normalen Gehaltes nach drei Wochen.GRILLO und Mitarb.(62,63) untersuchten den Feuchtigkeitsgehalt (wet weight) von granulierenden Wunden und fanden einen Anstieg vom 3. bis zum 8. Tag,gefolgt von einem scharfen Abfall um den 12. Tag.Während des Wundstoffwechsels tritt in den Zellen eine Vermehrung der Moleküle ein,dadurch,daß hochmolekulare Verbindungen in solche niederen Molekulargewichts überführt werden.Die dadurch bedingte Steigerung des osmotischen Druckes führt zu einer Wasseraufnahme in die Zelle(ROSTOCK 124).Die Zunahme des Wassergehaltes bringt ein begleitendes Einfliessen von Elektrolyten mit sich (AREY 7).

ANDREESEN und TAMMANN(6) fanden erhöhten Gehalt von K und Ca in der Flüssigkeit von aseptischen Wunden verglichen am Blutserum und erniedrigte Werte von Na und Cl. Der Gefrierpunkt war niedriger als beim Vergleichswert für Serum.Über den Zusammenhang zwischen Bindegewebsverletzung,begleitender Wasseraufnahme und Änderung in der Verteilung der Elektrolyte siehe CATCHPOLE(31).

Nach Untersuchungen von GIRGOLAFF(60) sinkt der pH-Wert verletzter Haut in 24 Stunden auf 6,32 und steigt inner-

halb von 14 Tagen wieder bis 7,05 (normal 7,14) an. Späteren Untersuchungen zufolge ist die Azidose ein Ausdruck

I. der Histolyse mit Produktion organischer Säuren

II. der CO_2-Ansammlung infolge Stase(RAUCH 119,120, DAVIDSON 38)

Hormone: Über den positiven Einfluß von Sexualhormonen (JORGENSEN und SCHMIDT 85),anabolem Steroid(VILJANTO, ISOMÄKI und KULONEN 148),Hodenparenchym Thyreoidea,Hypophyse (Hypophysin,Prolan),Plazentarhormonen und die verzögernde Wirkung von Pankreas ist Genaues von AREY(7) und ZOLLINGER(163) ausgeführt worden.Erwähnt sei hier die schwere Gleichgewichtsstörung der Wundheilung durch Cortison(ZOLLINGER 163),die in Untersuchungen von PAPPAS,EVANS, HYATT und EARLE(112),SANDBLOM(130,131) bestätigt ist. CARSTAM;MOLTKE und ZACHARIAE(zitiert bei ZEDERFELDT 160) fanden den Schädigungsgrad von Cortison auf die Heilung von Mensch und Tier proportional des Dosierungsspiegels. Seine Wirkung äußert sich in einer Proliferationshemmung (ZOLLINGER 163) durch teilweise verminderte Histaminbildung. Cortison wirkt auf die entzündungserregenden Polysaccharide und nicht direkt auf die Fibroblastenbildung ein.

Wundhormone: Seit LORIN-EPSTEIN(98) und FRÄNKEL(52) Nekrohormone untersucht haben und CARREL(27) Trephone (das Wachstum fördernde Substanzen) feststellte,sind über das Problem der Wundhormone viele Untersuchungen veröffentlicht worden, ohne daß bis heute definitiv ein solches Hormon nachgewiesen worden ist(BOULLOUGH und LAURENCE 21).

Befürwortende Autoren sind ABERCROMBIE(1) und SWANN(144). Wahrscheinlich handelt es sich bei den bezeichneten Stoffen um Desoxyribonukleinsäuren(MENKIN 104,105), die aus dem zerfallenden Gewebe frei werden(HEGEMANN 73). SANDBLOM und MUREN(133) verwerfen die Theorie eines Wundhormons,da sie eine Abhängigkeit der Reißfestigkeit von dem Intervall zwischen Enthaarung und Wundsetzung fanden.KÜHNAU(91) beantwortet die Frage nach dem second set-Phänomen:Zweitwunden,die während des Heilens der Erstwunde gesetzt wurden,heilten schneller, weil die Fibroblasten Wuchsstoffe von Eiweißcharakter synthetisieren und nach äußen absetzen.
CALNAN,FRY und SAAD(25):Für die Heilung gesprengter und wiedervernähter Wunden stehen bereits mobilisierte Zellen bereit.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

A. Tensiometrische Versuche

Das ursprüngliche Thema der Arbeit war,den Einfluß cytostatischer Substanzen auf die Wundheilung bei Tieren mittels der Tensiometrie zu untersuchen.
In der Literatur über die Wundheilung dominiert mit Abstand der Tierversuch,obwohl er den Wert von Untersuchungen mindert,da sich die Hautverhältnisse bei Mensch und Tier durch

I. stärkere Behaarung
II. dünnere Epidermis
III. flache dermo-epidermale Grenze
IV. Hautmuskeln:beim Menschen nur im Gesicht

unterscheiden(MARCY 101,102,103).Dazu nimmt die Haut der üblichen Laboratoriumstiere nicht an der Wärmeregulation teil(HEITE 75) und es fehlt ihr das Unterhautfettgewebe (HARTWELL 65).
Von allen Laboratoriumstieren besitzt nur das Schwein eine Haut,die der menschlichen weitgehend ähnelt(HARTWELL 65 , SCALES und WINTER 137).Wir begannen aus diesem Grund unsere Experimente mit den teuren Versuchstieren und teilten sie in zwei Gruppen:
Die Schweine der Gruppe I bekamen täglich bis zum Reißversuch - angefangen am 5. praeoperativen Tag - ein Cytostaticum unter ständiger Leucocytenkontrolle intravenös injiziert,die Tiere der Gruppe II liefen als Leerversuch: Sie erhielten tägliche intravenöse Injektionen von 0,9%iger

NaCl-Lösung.

In Intubationsnarkose (Lachgas - Sauerstoff,nach Vorbehandlung mit intramuskulärer Applikation von Nembutal^{R}) wurde im Abstand von 5 cm parallel zur Wirbelsäule eine 15 cm lange bis auf die Fascie durchgehende Hautincision gesetzt und mit Seide verschlossen.

Da der 7. postoperative Tag auf dem Teil der Wundheilungskurve liegt,der steil ansteigt,und jede Verzögerung der Fibroplasie an diesem Tag mit Bestimmtheit entdeckt wird, wurde er zur Prüfung genommen.Die Narbe wurde 3 cm im Gesunden excidiert,das Mittelstück in vier möglichst gleiche Streifen quer zum Narbenverlauf zerschnitten.Ein nach HEGEMANN(68) modifiziertes Tensiometer wurde stabilisiert, war aber dennoch für Reißversuche an der Schweinehaut zu schwach,sodaß ein Materialprüfgerät^{+} wie es in ähnlicher Form BJÖRLIN(13) beschrieb Verwendung fand.

Obgleich das Interesse der Sorgfalt galt,die vier Streifen mit einem Schneidrechen(s.u.) gleich breit zu schneiden, war die Streuung der Reißwerte einer Narbe beträchtlich: ca. $\pm$ 1500 g.

Hautstück mit Narbe

Das schnelle Wachstum der Schweine,der große Personalaufwand und die damit verbundene Schwierigkeit,das Cyto-

+ Von der Firma SIEMENS freundlicherweise überlassen.

statikum täglich zu injizieren, zwangen bald zum Abbruch der Versuche und verhinderten eine gültige Aussage über die Wirkung der Substanz auf den Verlauf der Wundheilung. Die weitgestreuten Resultate der Reißversuche hatten nicht zufriedengestellt und waren der Anlaß, durch Änderung der Methode die Schwankungsbreite der Werte einzuengen.
Aus finanziellen Gründen und der einfacheren Haltung wegen kamen für die künftigen Experimente Meerschweinchen in Betracht. Mit ihnen sind zahlreiche Wundheilungsversuche unternommen worden: ROSS und BENDITT(122,123), SCHUCHING, ENNS und ABT(142a). Günstige Vergleichsmöglichkeiten boten sich an.
Über die Haltung wie Fütterung der Tiere und die Operationsmethode ist in dem Kapitel Hauptversuche gesprochen.
Um die Streubreite der Reißergebnisse herabzusetzen, z.B. Verwachsungen der Narbe mit der darunterliegenden Fascie als mögliche Fehlerquelle auszuschließen, plazierten wir zwischen die Fascie und die incidierte Haut 5 x 1,5 cm große und 1 mm dicke Platten aus Plexiglas, Silber und Aluminium. Die Haut wurde durch eine fortlaufende Naht verschlossen, die Platte durch eine Knopfnaht fixiert.

Auch hierbei entsprachen die Reißergebnisse des 7. postoperativen Tages nicht dem erwarteten Resultat: Die Streu-

breite konnte nicht eingeengt werden.

Am selben Tier ergaben sich bei Einlage einer Al-Platte Grammwerte von:

I.	755	795	845	805
II.	850	620	760	

bei eingelegter Ag-Platte:

I.	720	785		
II.	940	860	895	

Ein Unterschied zu incidierten Kontrolltieren ohne subcutan implantierte Platten ergab sich wie die folgenden Werte zeigen nicht:

I.	485	595	610	540
II.	865	680	1100	935
III.	555	810	710	695

Ebenso scheiterten Versuche mit Hilfe subcutan eingelegter Kondome die Narben am 7. postoperativen Tag zu zersprengen, da sich die Haut der Meerschweinchen mit zunehmendem Druck von der Fascie abhob,und die Narbe nicht zum Platzen gebracht werden konnte.

1. Diskussion

Die Vielfalt der angegebenen Techniken zur Bestimmung der Reißfestigkeit einer Narbe spricht deutlich für die Un-

sicherheit in der Auslegung der gewonnenen Resultate.
So wurde nach längeren Literaturstudien und Mitarbeit
an anderen Untersuchungen der Versuch unternommen,die
Tensiometrie erneut zu modifizieren,um die Fehlerquellen
weitgehend zu verringern.
Selbst bei peinlichster Sorgfalt,die in einem früheren
Kapitel (s.S.7) aufgeführten Nachteile auszuschalten,
gelang es nicht,Ergebnisse zu erzielen,die ohne statistische
Analyse zu einer kritikfesten Aussage geführt hätten.
Da es sich bei der Haut um organisches Material handelt,
wird sich die Möglichkeit,identische d.h. gleich breite,
starke und vom mikroskopischen Aufbau her streng verwandte
Gewebsstreifen zu schneiden,nicht verwirklichen lassen.
Da Menschen- und Tierhaut sich auf pharmakologische Reize
z.B. Einwirkung von alkylierenden Substanzen(DESPREZ und
KIEHN 39) unterschiedlich verhält,erscheint es dringend,
die Reaktion speziell der menschlichen Wunde festzustellen.
Damit wird die unsichere Übertragung von Ergebnissen,die
am Tier gewonnen wurden,auf den menschlichen Organismus
ausgeschlossen(GLÜCKSMANN,DANN und TRANSLEY 61).

B. Versuche mit Gleichstrom

1921 beschrieben MEYER(106) und SCHLÜTER(139) einen Apparat zur Auffindung von Hirntumoren durch elektrische Widerstandsmessung.Sie nutzten die Erkenntnis,saß Tumorgewebe einen anderen elektrischen Widerstand besitzt als das normale Hirngewebe.

1931 führte von SEEMEN(141) die Hauptursachen für das Schwanken der Gewebswiderstände auf folgende Faktoren zurück:

I. ständige Blutdurchströmung
II. verschiedener Umfang
III. wechselnder Flüssigkeitsgehalt

Ausgehend von dem Gedanken,daß alle drei Faktoren in einer heilenden Wunde einem ständigen Wechsel - bei normaler Heilung in gleichen Geweben ein konstant ablaufender Vorgang - unterworfen sind,entschlossen wir uns,die Wundheilung mit Hilfe der elektrischen Widerstandsmessung zu verfolgen.

Die ersten Erfahrungen sammelten wir mit der Gleichstrommessung.Da bei Gleichstrom die Ladungsträger von einer Elektrode zur anderen wandern,treten Elektrolyse,Polarisation und Kondensatorwirkung auf.Sie verursachen bei Schließung des Stromkreises ein rasches Maximum und folgenden langsamen Abfall des Stromflusses.Diese Anfangszacke(HOZAWA 83) ist zu kurzzeitig,um braubare Versuchsergebnisse zu liefern. Wir sahen daher die Registrierung des wechselnden Gewebswiderstandes der heilenden Wunde mittels Gleichstrom als

gescheitert an.Positiv war das Ergebnis zu werten,daß bei den verwandten Nadelelektroden die Haut den elektrischen Strom ebenso gut registrierbar leitet wie bei Plattenelektroden.

C. Erste Versuche mit hochfrequentem Wechselstrom

Durch Hochfrequenzströme ist es möglich,die elektrolytische Zersetzung der Gewebsflüssigkeit auszuschalten (d'ARSONVAL 37),sodaß der Wechselstromwiderstand die starken Schwankungen des Gleichstromwiderstandes nicht mitmacht(GILDEMEISTER und KAUFHOLD 57).NERNST(zitiert bei von SEEMEN 141) gab die physikalische Begründung dafür:

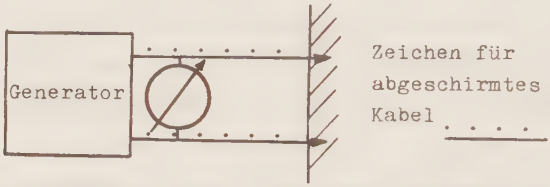
$$R = \frac{I}{\sqrt{n}}$$

I = Intensität
R = Reiz
n = Frequenzzahl des Wechselstromes

Die fortlaufende Änderung der Polarität bei Wechselstrom verhindert die Wanderung der Ladungsträger,beseitigt so die oben bemängelten Faktoren:Elektrolyse,Polarisation, Kondensatorwirkung.Es treten nur kleinste Bewegungen - je höher die Frequenz desto kleiner die Bewegungen - auf,die genügen,um in einem Medium den elektrischen Strom fließen zu lassen.
So galt das Interesse den Versuchen mit Wechselstrom, damit verbunden der geeigneten Frequenz und Spannung.Als potentielle Fehlerquellen sollten

I. zu große Ausbreitung des Stromes im Gewebe
II. Schmerzhaftigkeit
III. Muskelkontraktionen
IV. Erwärmung

ausgeschaltet werden.Eine sehr hohe Frequenz würde dazu die Abschirmung der Eigen- bzw. Handfrequenz verhindern. Die ersten Versuche führten wir mit einem selbstgebauten Hochfrequenzgenerator und einem Hochfrequenzmilliamperemeter durch.Als Leitungen dienten sehr kurze Koaxialkabel, als Elektroden identische Injektionsnadeln.



Der Abstand der Elektroden betrug 4 cm,damit der Widerstand im Reizstromkreis - hier im Gewebe - nicht zu groß und der Reizort genau definiert wurde.Die sterilisierten und mit Chloroform entfetteten Nadeln wurden beim Meerschweinchen parallel zur Wirbelsäule entsprechend dem anatomischen Sitz der Operationsnarben der Reißversuche intracutan eingestochen.

Wesentlich im Hinblick auf die praktische Anwendbarkeit der Versuchsmethode war zunächst die Bestimmung der geeignetsten Frequenz und Spannung,die beim Meerschweinchen 150 KHz und 5 V betrugen.

D. Hauptversuche

1. Tierhaltung

Die Meerschweinchen lebten jeweils nach Geschlechtern getrennt in Gruppen zu zwei oder drei Tieren in Hasenkäfigen,die mit Torfmull ausgestreut waren,der bei geringsten Anzeichen von Feuchtigkeit erneuert wurde.Die Holzkästen waren an drei Seiten geschlossen,die Tür mit Maschendraht versehen.Für ausreichende Lüftung sorgten große Fenster im Stall.Nach Möglichkeit kamen Tiere gleichen Gewichts zusammen,was in Anbetracht der großen Gewichtsunterschiede (250-800g) nicht immer zu erreichen war.

Die Nahrung:grüner Salat,Karotten und getrocknetes Graubrot stand den durch numerierte Ohrclips markierten Tieren ad libitum zur Verfügung,da die Dosierung von Mischfutter wegen des unterschiedlichen Körpergewichtes und der Freßlust sicher eine neue Fehlerquelle bedeutet hätte und Fertigpräparate:Meerschweinchenkost 18%+ und Altromin 18,2%++ nur mühsam angenommen wurden.Zudem haben skandinavische Autoren gute Erfahrungen mit freiem Futterzugang für Laboratoriumstiere gemacht:LÖFSTRÖM und ZEDERFELDT(95,96).Auf regelmäßige Fütterung wurde Wert gelegt. Bei einigen Ausnahmen wurden durch fütterungsfreie Tage große Gewichtsschwankungen provoziert,um den Einfluß von

+ Präparat der LATZ-Spezialfutterfabrik,Euskirchen/Rhld.
++Präparat der Fa.Altrogge,Spezialfutterwerk,Lage/Lippe

Gewichtsverlusten auf die Wundheilung zu erfassen.
Nachdem einige Tiere trotz gleichmäßiger Raumtemperatur an Pneumonie - eventuell als Folge des epidemischen Nasenkatarrhs - eingegangen waren,in der Regel am 2. oder 3. postoperativen Tag,wurde etwas Heu in die Käfige gelegt. Es starben weitaus weniger Tiere.Erkrankte Meerschweinchen nahmen wir aus dem Versuch.
Zur Enthaarung fand eine elektrische Haarschneidemaschine Verwendung.Mit ihr wurden die Haare einer Körperhälfte bis auf 1 mm gestutzt.Anschließend wurde die Haut mit Enthaarungscreme PILCA der Fa.Olivin,Wiesbaden,die sich dem Präparat VEET der Dae-Health Laboratories Ltd.,London in der Wirkung als überlegen erwies,gesäubert.Die Naßrasur mit dem Messer hinterläßt häufig deutlich sichtbare Hautläsionen und stellt somit einen beachtenswerten Unsicherheitsfaktor da:s.Wundhormone S.25.

2. Operationsmethode

Zur Narkoseeinleitung kamen die Meerschweinchen in einen Eimer,der am Grund mit Äther-getränktem Zellstoff ausgelegt war.Die so narkotisierten Tiere konnten ohne Mühe auf einem Spezialoperationstisch für kleinere Laboratoriumstiere festgebunden werden und bekamen nun ein Becherglas über die Schnauze gestülpt,in dem ein mit Äther getränkter Mulltupfer lag und das es gestattete durch Verschieben in Längsrichtung des Tieres,den Luftzustrom zu regulieren.Die Narkose konnte so über beliebig lange Zeit aufrechterhalten

werden.Die Meerschweinchen sind jedoch stark äther-empfindlich,d.h. die Toleranz zwischen der dosis therapeutica und der dosis letalis ist sehr gering.Die bei Äthernarkose auftretende Salivation käme ebenfalls als Ursache für die gefürchtete Pneumonie in Betracht.
Nach HOWES(82) und SANDBLOM(130) ist die Reißfestigkeit einer Narbe proportional dem Ursprungsgewebe,somit wird die Heilung vom Ursprungsgewebe gesteuert.Diese Tatsache und der noch unbekannte Verlauf des hochfrequenten Wechselstromes im Gewebe zwangen dazu,bei allen Versuchstieren die 5 cm langen Wunden anatomisch exakt an der gleichen Stelle zu setzen:An der linken Seite, 1,5 cm paravertebral,wurde die Haut,beginnend am angulus medialis caudalis scapulae in ihrer vollen Dicke bis auf die Fascie durchtrennt,und die Incision nach Blutstillung durch fortlaufende Naht mit Supramid 000+ vernäht.
Da es bei der Wundnaht nur auf die optimale Spannung und gute Adaptation der Wundränder ankommt:BORGSTRÖM und SANDBLOM(16) s.S.20,ist die fortlaufende Naht ein ausreichender Wundverschluß.
Ein idealer Wundverband sollte vier Forderungen erfüllen (SCALES und WINTER 137):

I. Gewebsflüssigkeit und Exsudat absorbieren
II. die Wunde vor Verletzung schützen
III. das Infektionsrisiko verringern
IV. sollte er nicht mit der Wunde verkleben.

Leider erfüllt kein zeitgenössisches Verbandsmaterial diese Voraussetzungen.
Für unsere Untersuchungen mußte uns die Narbe täglich

+ Firma Pfrimmer,Erlangen

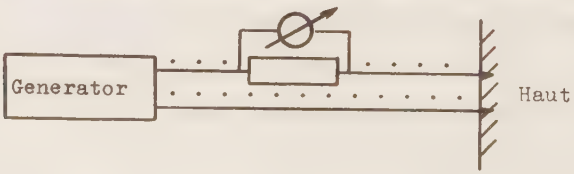
zugänglich sein.Da wiederholter Verbandswechsel die Wunde stets irritiert hätte,verzichteten wir auf eine Bedeckung. Das Gewicht der Versuchstiere wurde täglich vor der Abendfütterung mit einer Neigungslaufwaage bestimmt.Die Beziehung zwischen Körpergewicht und Wundheilung soll später diskutiert werden.

3. Elektrische Geräte und ihre Schaltung

Bedingungen für die Versuche nach gefundener Frequenz von 150 KHz und Spannung von 5 V für die Meerschweinchenhaut waren:

I. Der Hochfrequenzgenerator mußte eine stabile Frequenz liefern,gleichzeitig
II. eine variable Spannungsquelle haben,um Verluste durch die Schaltung und Belastung beim Versuch zu vermeiden.
III. Die Leitungen mußten abgeschirmt sein,durften dabei aber keinen kapazitiven Widerstand haben.
IV. Das Anzeigegerät mußte hochfrequente Ströme anzeigen und empfindlich sein,d.h. bei hohem Widerstand einen starken Meßausschlag haben.
V. Die Elektroden mußten so gewählt werden,daß eine konstante Einstichtiefe garantiert wurde.

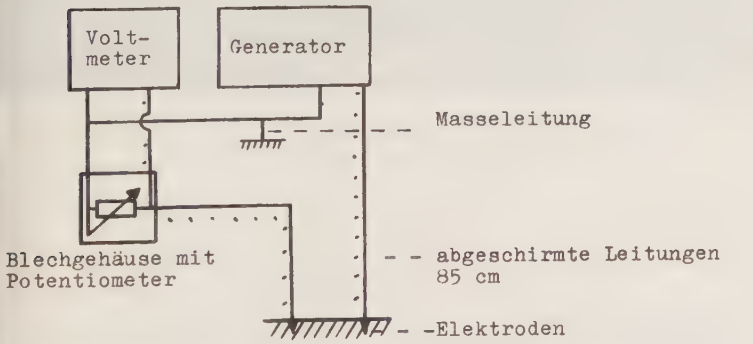
Da der Stromfluß mit einem Voltmeter gemessen werden sollte, mußten wir einen Festwiderstand in den Stromkreis einschalten und an dessen beiden Enden das Anzeigegerät,d.h. es wurde direkt der Spannungsabfall am Widerstand gemessen.



Die Berechnung des geeigneten Vorschaltwiderstandes, der größer als der Innenwiderstand des Generators und kleiner als der Hautwiderstand sein mußte, scheiterte, da die Leistung des Generators zu schwach war und durch den kapazitiven Widerstand der abgeschirmten Leitungen beeinflußt wurde. Wir ermittelten ihn durch Versuche: für Meerschweinchenhaut 800 Ohm.

Der Vorschaltwiderstand und die Haut - als Widerstand betrachtet - sind in der Versuchsanordnung hintereinander geschaltet. Somit kann, da der Stromdurchfluß des bekannten Widerstandes gemessen wird, die Größe des anderen mit Hilfe des Ohmschen Gesetzes berechnet werden. Die Länge der Koaxialkabel für die Messungen an den Hautwunden mußte genau bestimmt werden, da sie durch ihren kapazitiven Widerstand die Größe des Vorschaltwiderstandes beeinflussen: für die Messungen am Meerschweinchen 85 cm.

Schaltplan



Photographie der elektrischen Apparatur auf Seite 40

SINE-SQUARE GENERATOR

4. Elektrische Fehlerquellen

Auf die Voraussetzung, daß der Vorschaltwiderstand nicht kleiner als der Innenwiderstand des Generators und nicht größer als der Hautwiderstand sein darf, ist bereits hingewiesen worden.
Das Röhrenvoltmeter fällt als Fehlerquelle fort, da der hohe Innenwiderstand von 10 MOhm im Verhältnis zu dem kleinen Vorschaltwiderstand praktisch keinen Eigenverbrauch hat, sodaß die angezeigte Spannung an den Enden des Vorschaltwiderstandes unbeeinflußt bleibt.
Eine mögliche Fehlerquelle stellen die Koaxialkabel dar: In Wechselstromkreisen treten außer dem Wirkwiderstand (Ohmscher Widerstand) auch sogenannte Blindwiderstände auf, die keine Leistung verbrauchen, aber beim Stromdurchgang einen entsprechenden Anteil der angelegten Spannung aufnahmen.
Für die Versuche an der Meerschweinchenhaut ergab sich durch Berechnung, da die Länge der Koaxialkabel 85 cm (4 mm Ø) betrug, eine Fehlerquelle von 0,08%. Sie konnte vernachlässigt werden, da schon die Genauigkeit des Generators und des Röhrenvoltmeters vom Hersteller mit 3 - 5% angegeben ist.

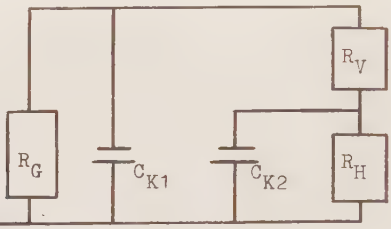
5. Berechnung der Meßwerte

Für die Berechnung der Meßwerte müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

I. Vorschaltwiderstand R_V
II. Hautwiderstand R_H
III. Kapazitäten der Kabel C_{K1} und C_{K2}
IV. Innenwiderstand des Generators R_G

Der Innenwiderstand des Röhrenvoltmeters kann vernachlässigt werden.

Schema:



Die Berechnung dieser Widerstände und Kondensatoren wäre durch ihren Umfang zeitraubend und ungenau gewesen. Wir haben die Werte durch praktische Versuche ermittelt und sie so in ein Diagramm eingetragen, daß wir mit dem abgelesenen Ausschlag am Anzeigegerät sofort aus der Tabelle die Größe des Stromdurchflusses und des Hautwiderstandes ablesen konnten.

Der Hautwiderstand wurde durch bekannte Festwiderstände ersetzt, die es ermöglichten, durch Kurzschließen den Nullpunkt des Anzeigegerätes einzustellen. Daraufhin erfolgte eine Erhöhung der Generatorspannung bis das Voltmeter einen Ausschlag von 1,5 V zeigte. Diese Einstellung wurde für alle Versuche beibehalten.

Je kleiner nun die Belastung des Generators, d.h. je größer der Hautwiderstand wurde, desto mehr kehrte die Spannung zu dem eingestellten Ausgangswert zurück. Der Ausschlag am

Voltmeter sank demzufolge ab.
Mit dem Ohmschen Gesetz $I = \frac{U}{R}$ berechneten wir die einzelnen Werte für den Stromdurchfluß. Die angezeigte Spannung vom Voltmeter, die ermittelten Werte der Widerstände und die errechneten des Stromes wurden in ein Diagramm eingetragen. Wir waren nun in der Lage, jederzeit den Hautwiderstand und den Stromdurchfluß mit Hilfe des angezeigten Wertes des Voltmeters aus dem Diagramm abzulesen, wobei wir in Höhe der gemessenen Spannung ein Lineal parallel zur Grundlinie anlegten. Der Schnittpunkt des Lineals mit den beiden Säulen ergab die gesuchten Werte. Auf Seite 44 ist das Diagramm für die Versuche mit der Meerschweinchenhaut wiedergegeben. Einfacher ist es, die abgelesenen Werte in ein Diagramm einzutragen, in dem auf der Abzisse die Tage und auf der Ordinate die Spannung abzulesen sind. So kann aus Einzelwerten eine Kurve der Wundheilung verfolgt werden.

6. Die Elektroden

Die in dem Kapitel Gleichstromversuche(S.32) erwähnten Autoren MEYER(106) und SCHLÜTER(139) gaben uns den ersten Hinweis auf die Verwendung von Nadelelektroden.
Die in der neueren Forschung verwendeten Nadelelektroden haben gegenüber Flächenelektroden folgende Vorteile(HOPF 76):

I. direkter Ort
II. keine Veränderung ihrer Lage
III. üben keinen Druck aus
IV. behindern nicht die Blutzirkulation
V. sind nicht schmerzhaft.

Einheiten	E	Spannung	Hautwiderstand		Strom
50		1,5 Volt	0 Ohm		1,875 mA
			45		
			90		
		1,425	135		1,78125
			190		
45		1,35	255		1,6875
			320		
		1,275	385		1,59375
			450		
			515		
40		1,2	580		1,5
			650		
			725		
		1,125	800		1,40625
			880		
35		1,05	970		1,3125
			1060		
		0,975	1150		1,21875
			1240		
			1335		
30		0,9	1430		1,125
			1530		
			1630		
		0,825	1735		1,03125
			1845		
25		0,75	1960		0,9375
			2090		
		0,675	2230		0,84375
			2390		
21			2570	HAUT	
20		0,6	2780		0,75
			3000		
			3280		
		0,525	3630		0,65625
			4000		
15		0,45	4380		0,5625
			4850		
		0,375	5350		0,46875
			5900		
			6500		
10		0,3	7200		0,375
			8000		
			8950		
		0,225	10150		0,28125
			12000		
6					
5		0,15			0,1875
		0,075			0,09375
1		0,03			0,0375

Generatorausgangsspannung 5 Volt Vorschaltwiderstand 800 Ohm

Damit die Nadeln korrosionsfest waren und keine die Messungen beeinflussende Oxydschicht erhielten, verwandten wir bei den drei Elektrodenarten nichtrostenden Stahl. Den Elektrodenabstand wählten wir bei der Injektionsmethode nicht größer als 4 cm, damit der Widerstand im Reizstromkreis nicht zu groß wurde und keine Energie verloren ging. Dies würde zur Erwärmung führen, die neben Ungenauigkeit vor allem Schmerzen mit sich bringt.

Dem Prinzip nach wandten wir zwei Methoden an, um die Elektroden zu applizieren: die Injektions- und die Nahtmethode. Die letztere war für die Versuche an der Meerschweinchenhaut ungeeignet, da die Tiere sich die im Abstand von 4 cm gesetzten Drahtnähte mit den Zähnen herausrissen.

Injektionsmethode:

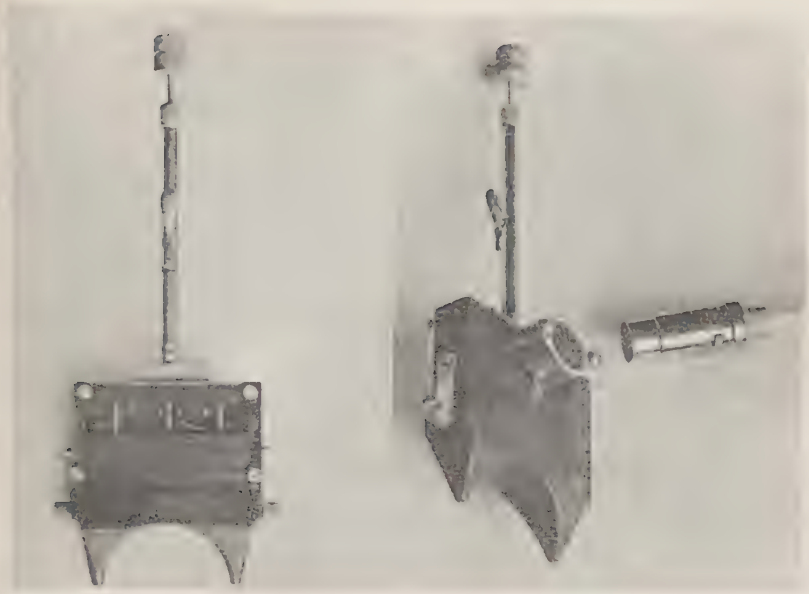
I. Injektionsnadeln

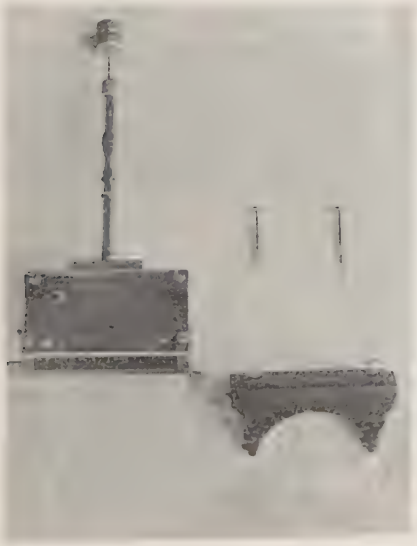
Wie in den Vorversuchen (S. 34) beschrieben, wurden hierbei Injektionsnadeln intracutan eingestochen. Wir verließen diesen Weg, weil sich der Elektrodenabstand und die Einstichtiefe nicht konstant halten ließen.

II. Schnäpper

Stets gleiche Einstichtiefe und konstanter Abstand wurden durch ein Gerät gegeben, das auf dem Prinzip des Schnäppers beruht, wie er in klinischen Laboratorien zur Blutentnahme verwandt wird. Der Kopf des umgebauten Schnäppers war abnehmbar und aus sterilisierbarem Material hergestellt. Er ließ zu, daß verschieden lange Elektroden eingesetzt werden konnten, um die Einstichtiefe zu variieren. Die Nadeln bestanden der besseren Führung im Schnäpperkopf und der

Stabilität wegen im oberen 20 mm langen Teil aus einem Stift von 1 mm Durchmesser,an den ein Silberkopf gelötet war von der gleichen Größe der Elektroden im Bolzen des Schnäppergehäuses,um einen sicheren Kontakt zu gewährleisten.Am anderen Ende waren die eigentlichen Nadelelektroden angelötet(0,4 mm Ø).Photographien auf Seite 46a. Der Schnäpper hat sich während der Versuche am Meerschweinchen gut bewährt.Die Nadelspitzen wurden zwischen die Wundränder geschossen und ragten dann 2,5 mm aus dem Schnäpperkopf hervor.Sein Nachteil liegt einmal in der kurzen Schmerzhaftigkeit beim Einschuß,die durch eine flache Narkose der Tiere umgangen wurde.Zum anderen stellt die tägliche Irritierung der heilenden Wunde durch die Nadelspitzen und die damit verbundene Infektionsgefahr eine Fehlerquelle dar,die nur durch streng steriles Arbeiten vermindert werden konnte.Da alle Wunden während der Versuche gleich stark in der genannten Weise beeinflußt wurden,ließen wir diesen Faktor unbeachtet.
Die auf Seite 9 erwähnte Forderung nach einer unblutigen Messung ist sowohl bei der Injektions- als auch bei der Nahtmethode(Drahtnähte in situ siehe untenstehende Abbildung) erfüllt.





E. Ergebnisse

1. Ergebnisse der Versuche am Meerschweinchen

Bei vergleichender Betrachtung der Kurven über den Heilungsverlauf linearer Hautwunden - wobei auf der Abzisse die Zeit in Tagen, auf der Ordinate die Spannung in Volt vom ersten postoperativen Tag an eingetragen waren - ergibt sich bei primärer Heilung ein stets gleiches Bild: siehe Kurven Nr. 5, 25, 33, 61, 111 auf den Seiten 50 - 54. Nach raschem Fall am 2. postoperativen Tag und ebenem Verlauf bis zum 3. Tag erfolgt ein schneller Anstieg, der steil zum 5., dann flacher bis zum 10. Tag abfällt, um am 11. Tag wiederum ein Maximum zu erreichen und sich nach raschen Abfall zum 12. Tag langsam auf einen gleichbleibenden Wert einzustellen.

Auffallend sind bei allen Kurven die beiden Maxima am 4. und 11. Tag, sowie die Minima um den 2.-3., 7.-8. und 14. Tag. Die Kurve auf Seite 55 ist die Summe aller bislang gewonnenen Kurven: Sie stellt den charakteristischen Verlauf der primären Heilung mit hochfrequentem Wechselstrom gemessen dar.

Im Vergleich dazu haben die Kurven bei verzögerter Heilung durch Infektion, Serom oder Biß ein anderes typisches Aussehen. Bei den Messungen am Versuchstier Nr. 200 (Kurve auf Seite 56) fand sich am 3. postoperativen Tag ein Serom bei Einschuß der Elektroden, das sich als überhöhter Spannungswert in der Kurve niederschlug. Nach Entleerung

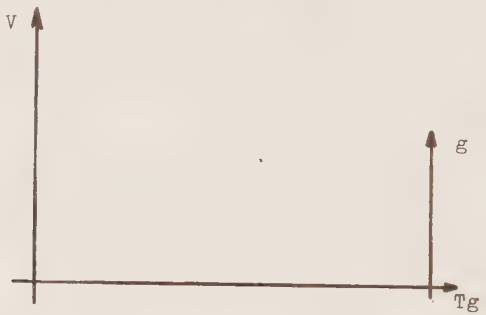
des Seroms durch Spreizen der Wunde hat die Kurve in den folgenden Tagen (6. und 7.Tag) zunächst den Verlauf wie bei komplikationsloser Heilung am 1. und 2.Tag.Einen Tag zu früh findet sich jedoch ein neuer steiler Anstieg (8.Tag), wiederum durch ein Serom hervorgerufen und zwei Tage später noch einmal der gleiche Vorgang:Die Wunde hatte sich infiziert.Nun läuft die Kurve uncharakteristisch bis sie nach Abklingen des Infektes unter Antibiotika (Nebacetin-Spray^{R}) um den 15.-16.Tag am 17.Tag ein Maximum erreicht und sich langsam auf einen konstanten Wert einstellt:Graphisch nur bis zum 18.Tag dargestellt.

Im Ganzen gesehen ist die Kurve um ca.0,09 V auf der Ordinate und um ca.6 Tage auf der Abzisse verschoben,ein Beweis dafür,daß der Kurvenverlauf nicht nur ein Maß für den Grad der Störung ist,sondern auch für die Heilungsgeschwindigkeit,da sich durch sie die Irritation graphisch erfassen läßt.

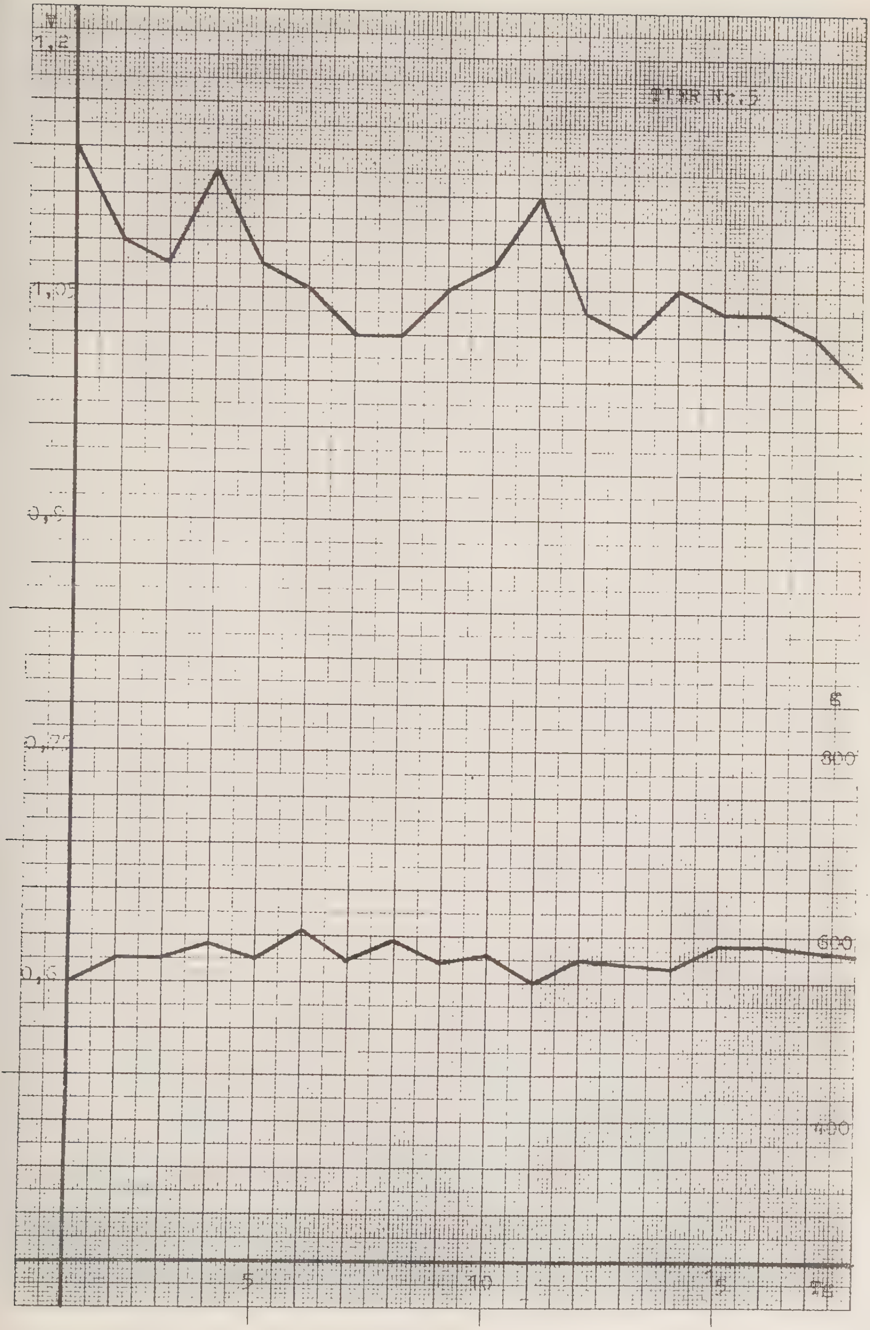
Die Kurven 1 und 3 auf den Seiten 57 und 58 zeigen deutlich wie nach zunächst normalem Heilungsverlauf die Wunde bei zunehmender Kachexie der Versuchstiere - ersichtlich am Gewichtsverlust - ab 11.-12.Tag verzögert heilt:Die Kurve senkt sich nicht bis zu einem gleichbleibenden Wert, sondern verläuft um ca.0,09 - 0,12 V auf der Ordinate nach oben verschoben.Aus der Zeichnung nicht ersichtlich ist der weitere Verlauf:Das Tier Nr.1 erholte sich um den 20sten Tag,die Kurve fiel ab.Tier Nr.3 verfiel zusehends, die Kurve senkte sich nicht:Exitus am 25sten postoperativen Tag.

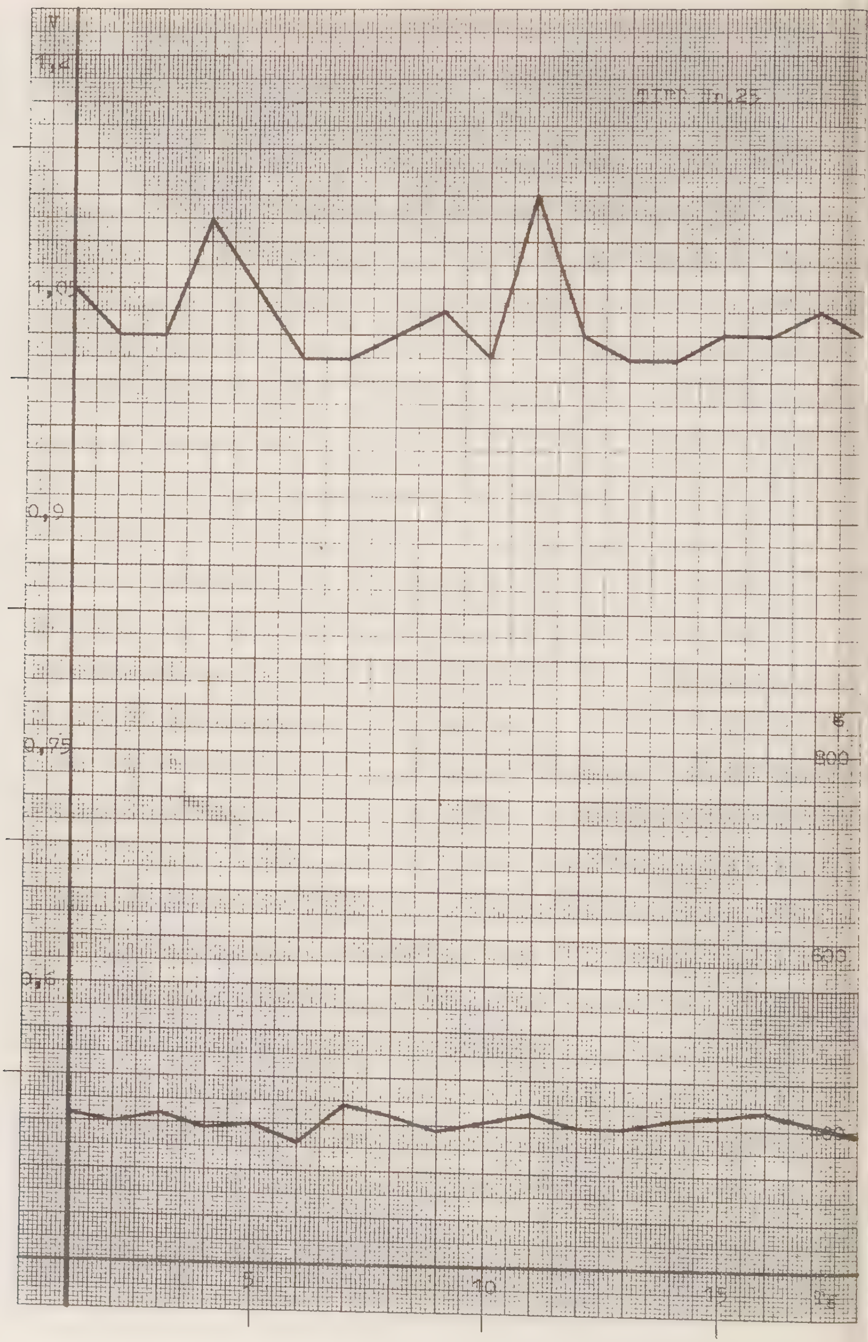
Es läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß geringe Gewichtsverluste keinen Einfluß auf die Wundheilung haben, während ein plötzlicher starker oder ein ständiger Verlust über mehrere Tage negativ auf die heilende Wunde im Sinne einer Verzögerung einwirkt. Der kritische Wert liegt um 20% Gewichtsverlust.

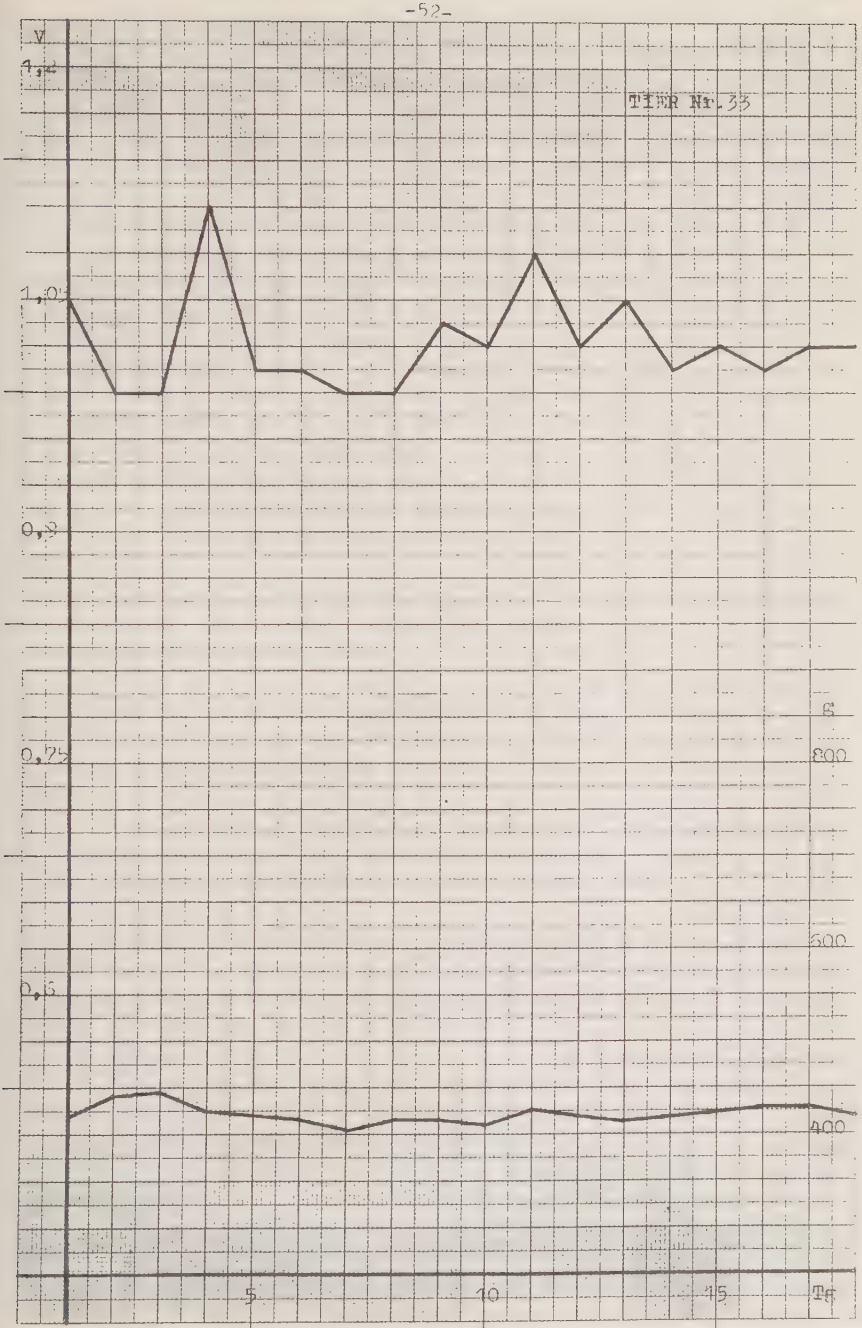
Zeichenerklärung zu den Kurven:

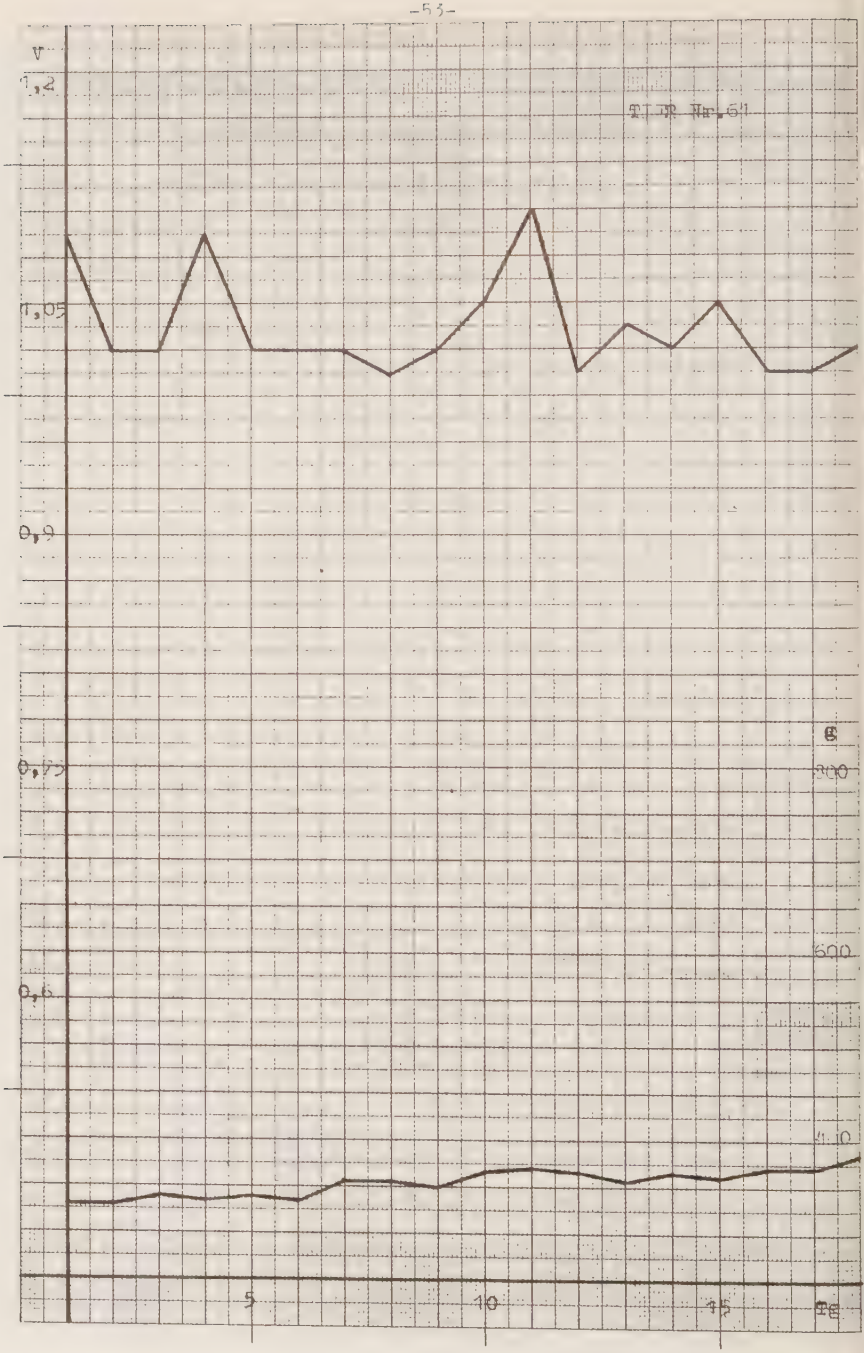


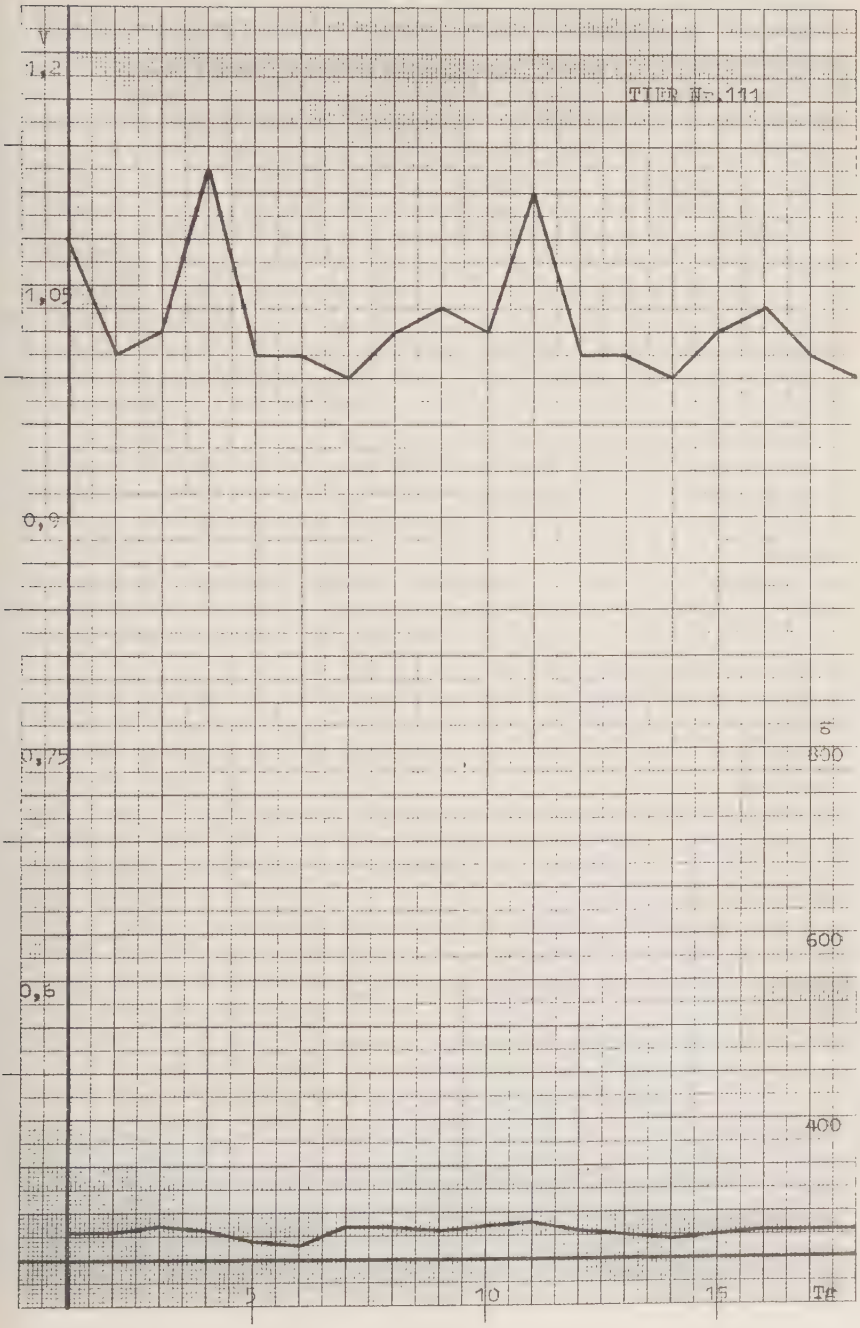
V = angezeigte Spannung am Röhrenvoltmeter: 1 cm = 0,03 V
g = Körpergewicht der Tiere in Gramm
Tg= 1 cm = 1 Tag

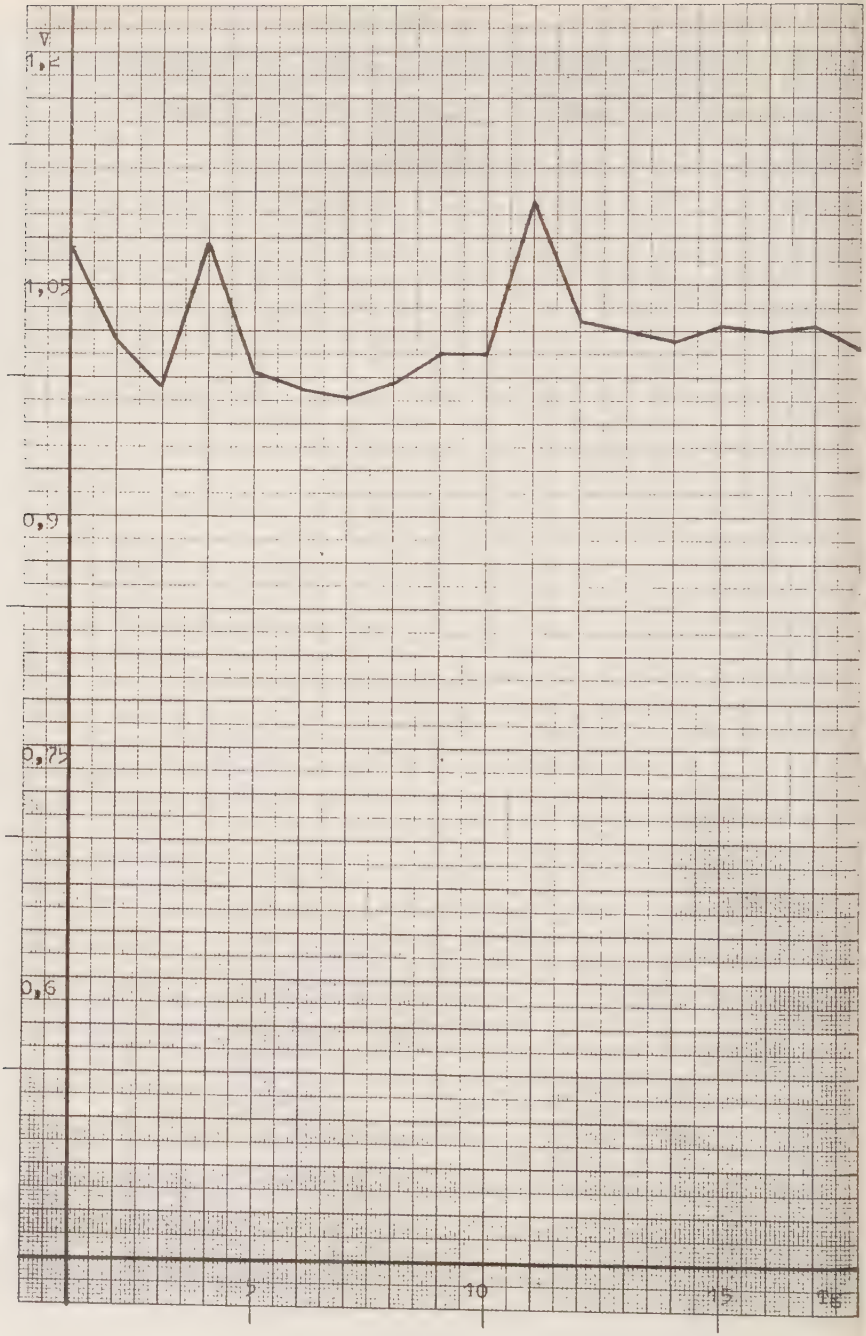

TIER Nr.5
V
1,2
1,05
0,9
0,75
0,5
S
800
600
400
5
10
15

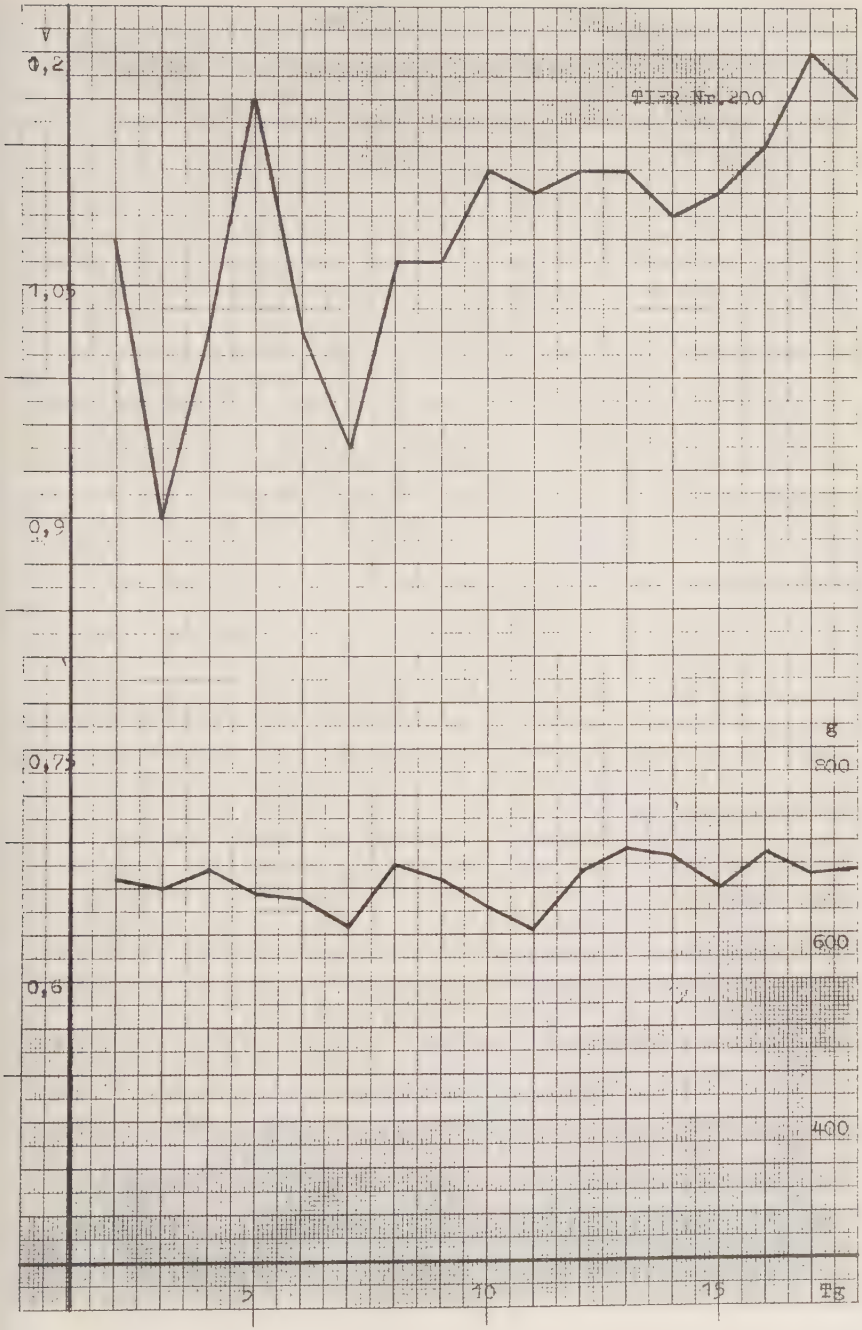

V
1,05
0,9
0,75
0,6
800
600
5
10
15

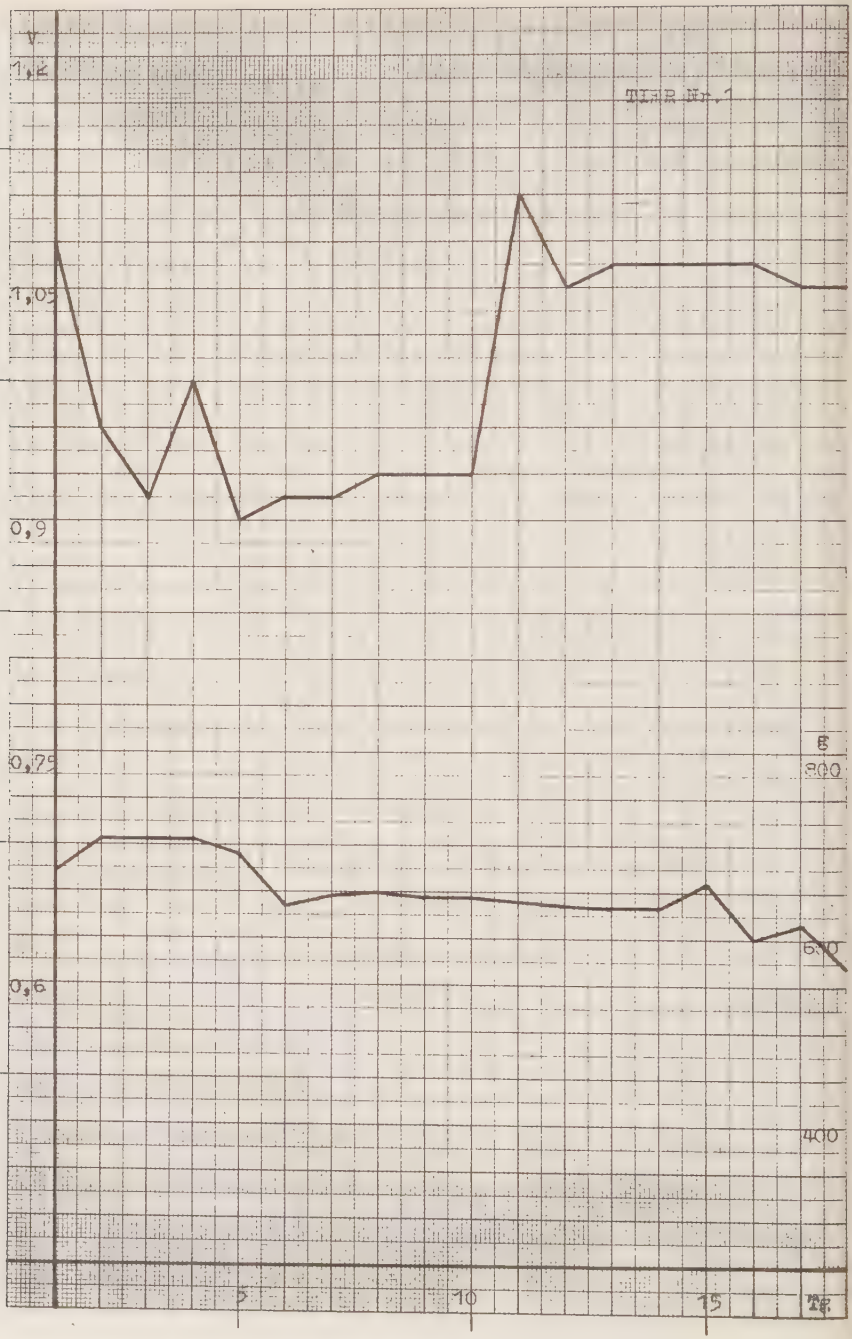

V
TIER Nr. 33
1,0
0,5
0,75
800
600
400
5
10
15
Tf

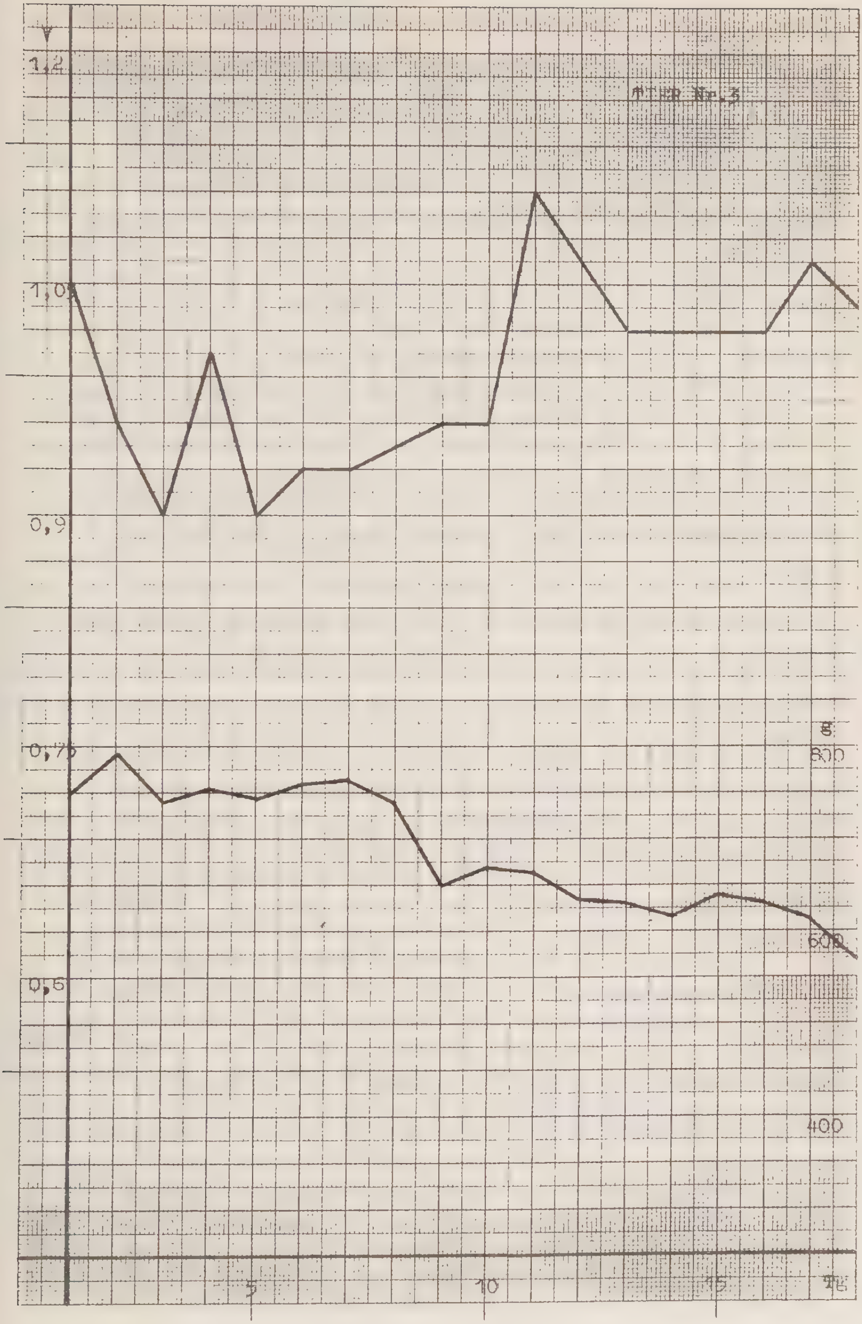

A
1,2
1,05
0,9
0,75
0,6
5
10
15
600
1,10


V
1,2
1,05
0,9
0,75
0,6
TIER Nr. 111
δ
800
600
400
5
10
15
Tage


V
1,1
1,05
0,9
0,75
0,6
5
10
15
18


V
0,2
1,05
0,9
0,75
0,6
g
800
600
400
5
10
15
Ts


V
1,1
1,05
0,9
0,75
0,6
TIER Nr. 1
E
800
600
400
5
10
15
Min



1,2
TIER Nr.3
1,05
0,9
0,75
0,6
g
800
600
400
5
10
15

2. Vergleich der Ergebnisse von Mensch und Tier

Bei Vergleich der Ergebnisse mit solchen am Menschen gewonnenen ergibt sich, daß die Wundheilungskurven beider Versuchsreihen einen typischen im Prinzip sich gleichenden Verlauf haben:

I. Abfall bis zum 3.Tag
II. Maximum am 4.Tag
III. erneuter Abfall
IV. wiederum Ansteigen mit Maximum am 11.Tag
V. langsames Absinken auf einen konstanten Wert

Der Kurvenverlauf ist bei den Tierversuchen gleichmäßiger, da nur gleichaltrige, gleichschwere, gleichgeschlechtliche und gesunde Tiere verwandt wurden. Damit waren exaktere Versuchsbedingungen gegeben als bei den Versuchen an Patienten, die in Alter, Gewicht, Allgemein- und Ernährungszustand stark variierten.

Daß Wundheilungsstörungen bei Mensch und Tier trotz unterschiedlicher Hautbeschaffenheit gleichermaßen angezeigt werden, mag dafür sprechen, daß die neue Untersuchungsmethode nur die in der heilenden Wunde ablaufenden Vorgänge registriert.

3. Diskussion

Durch die Wundsetzung und Wundheilung, d.h. der Trennung und Wiedervereinigung von Gewebe ergibt sich eine Änderung:

I. des Partialdruckes:die Homogenität des Gewebes wird zerstört

II. der Löslichkeit und assoziiertem Wasser:durch Eröffnung von Zellen und Gefäßen ändert sich der Flüssigkeitsgehalt des Gewebes,damit die Löslichkeit der Elektrolyte

III. des Diffusionswiderstandes und der Diffusionsleitfähigkeit:der Eingriff stört das Gleichgewicht zwischen Wassergehalt und Elektrolyten der geschädigten Zellen.Die Permeabilität der Zellwände im Wundbereich ändert sich,damit der Diffusionswiderstand und die Diffusionsleitfähigkeit.

IV. der Konzentration der Elektrolyte,des O_2-Verbrauchs: die Zunahme und der Abfall des Wassergehaltes der heilenden Wunde bedingen ein begleitendes Ein- und Ausfließen von Elektrolyten.

Diese Änderungen bedingen eine Diffusionsstörung der Zellen, die zu einer Störung der elektrischen Leitfähigkeit führt,da nach THEWS(147) bei der Diffusion Änderungen im elektrischen Verhalten bestehen:

Diffusion	elektrische Leitung
Partialdruck	Spannung
Löslichkeit	spez.Kapazität
Diffusionswiderstand	spez.elektr.Kapazität
Diffusionsleitfähigkeit	spez.elektr.Leitfähigkeit
Konzentration	Ladungsdichte

Das Prinzip der beschriebenen Methode beruht darauf,die sich während der primären Heilung einer linearen Wunde ändernde elektrische Leitfähigkeit zu registrieren.
Nachdem HOWES,SOOY und HARVEY(78) die Ergebnisse ihrer Reißversuche veröffentlicht hatten,schrieb AREY(7):Die Ergebnisse

zeigen eine latente Periode von 4 - 6 Tagen, die von einer Phase der Fibroplasie gefolgt wird, während der die Wunde zuerst rasch, dann langsamer entsprechend der Annäherung an die maximale Stärke die Kraft wiedergewinnt. Der letztere Punkt ist in 10 - 14 Tagen erreicht. Die so erlangten Kurven sind von derselben allgemeinen Natur wie diejenigen von CARREL(26) und beide haben charakteristische Züge, die vergleichbar sind mit der autokatalytischen Wachstumskurve und einiger chemischer Reaktionen. HARVEY(66,67) schrieb: Die Kurve der Wundheilung (Reißfestigkeitskurve) hat zwei dominante Stellen:

I. bei überwiegender Vermehrung der Fibroblasten
II. wenn die Reifung überwiegt

Auch bei Untersuchungen jüngeren Datums(ZEDERFELDT 160) liegen diese dominanten Stellen um den 4. - 5. und um den 11. - 12. Tag. Vergleichen wir diese Ergebnisse mit den Kurven der neuesten Wundheilungsforschung wie die Kinetik der O_2- und S^{35}-Aufnahme(LINDNER 93) s.S.16 und mit den von uns gewonnenen Kurven, ergibt sich eine Ähnlichkeit des Verlaufs:

I. eine exsudativ-nekrotische Phase bis zum 4. Tag, wo sie in einem Maximum übergeht in die
II. proliferative Phase mit Zellvermehrung und Grundsubstanzbildung, die nach einem Maximum um den 11. Tag abgelöst wird von der
III. Regenerationsphase s.S.17

4. Zuverlässigkeit der Methode

Die aus den Schwächen der bekannten Methoden der Wundheilungs-

forschung gefolgerten Bedingungen für eine neue Versuchsanordnung wie Unblutigkeit,Schmerzfreiheit,Reproduzierbarkeit (s.S.9) verringern in hohem Maße die Unzuverlässigkeit der beschriebenen Methode.Die mit 3 - 4% vom Hersteller angegebene Fehlerquelle in den elektrischen Geräten liegt deutlich niedriger als der mit ±15% bezeichnete Schwankungsbereich der Reißmethode.Zudem brauchen die Ergebnisse der Messung mit hochfrequentem Wechselstrom nicht statistischer Analyse unterworfen zu werden.
Technische Fehler schalteten wir durch Überprüfen der Geräte vor jeder Messung und ihre Verwendung nur nach Warmlaufen aus.Das schnelle und exakte Einschießen der Elektroden gewährte eine genaue Ableitung der tatsächlich in der heilenden Wunde vorhandenen Spannung.Zudem wurden nur gleichaltrige gesunde Tiere bei konstanter Umgebungstemperatur verwandt.Sie wurden täglich zur gleichen Stunde gemessen, sodaß ein fraglicher Einfluß der Tagesrhythmik die Zuverlässigkeit nicht beeinflussen konnte.

F. Zusammenfassung

Nach einer Beschreibung der verschiedenen Methoden zur Messung der Wundheilung und der Darstellung ihrer Fehlerquellen wird die Notwendigkeit einer neuen Versuchsanordnung begründet.

Ihr folgt eine Analyse des zeitlichen, morphologischen und histochemischen Ablaufes der Wundheilung und der sie beeinflussenden Faktoren.

Die unbefriedigenden Resultate von Reißversuchen wurden in eigenen Experimenten nachgeprüft und bestätigt. Versuche, die Ergebnisse durch subcutane Implantation von Metallplatten und Kondomen zu verbessern schlugen fehl. So wurde versucht durch elektrische Messung der zeitlich unterschiedlichen Leitfähigkeit der heilenden Wunde zu reproduzierbaren Messergebnissen zu gelangen.

An Hand von 55 Meerschweinchenversuchen wurde eine Kurve der normalen per primam heilenden Wunde ermittelt, die reproduzierbar war und einen zweigipfligen Verlauf zeigte. Dieser Ablauf scheint durch uniforme Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen im Wundsaft bei ungestörtem Heilungsverlauf erklärbar.

Weitere kritische und vergleichende Versuche erscheinen notwendig.

G. Literaturverzeichnis

1. Abercrombie,M.
Localized formation of new tissue in an adult mammal
in Symposion of the Society for Experimental Biology,Number XI:The biological action of growth substances pp.235-254(Cambridge University Press 1957)

2. Abercrombie,M.,Flint,M.H.,James,D.W.
Collagen formation and wound contraction during repair of small excised wounds in the skin of rats
J.Embryol.exp.Morph.2 , 264-274 (1954)

3. Abercrombie,M.,Flint,M.H.,James,D.W.
Wound contraction of relation to collagen formation in scorbutic guinea-pigs
J.Embryol.exp.Morph.4 , 167-175 (1956)

4. Adamsons,R.-J.,Enquist,J.F.
The relative importance of sutures to the strength of healing wounds under normal and abnormal conditions
Surg.,Gynec.and Obstet.117 , 396-401 (oct.1963)

5. Allgöwer,M.
Cellular basis of wound healing
140 pp. Thomas,Springfield,Ill. (1956)

6. Andreesen,R.,Tamman,H.
Beitr.z.klin.Chir.158:457 (1933)

7. Arey,L.B.
Wound healing
Physiol.Rev.,Baltimore 16 , 327 (1936)

8. Balazs,A.,Hohngrem,H.J.
Exp.Cell.Res.1 , 206-216 (1950)

9. Baron,H.
Ärztl.Forschung I , S.596 (1950)

10. Baron,H.
Standardisation of wound textiles
Nature 175 , 760 (1955)

11. Besser,E.L.,Ehrenhaft,J.L.
The relationship of acute anaemia to wound healing
Surgery 14 : 239 ,(1943)

12. Bird,C.E.,Mackay,E.M.
The healing of wounds.An experimental study to show the influence of body dehydration
Surg.,Gynec.and Obstet.54 , 872 (1932)

13. Björlin,G.
The influence of local anaesthetics on living tissue in white rat (as judged by the tensile strength of healing wounds,the local circulation of the skin and macroscopic and microscopic tissue changes)
Papers Dept.Surgery Lund,University of Lund(1954-56)

14. Blair,G.H.,van den Brenk,H.A.S.,Heald,K.,Slome,D.
Radiation and wound healing
in Slome:Wound Healing,Pergamon Press,London(1961)

15. Block,W.
Wundheilungsprobleme
Springer,Berlin (1959)

16. Borgström,S.,Sandblom,Ph.
Suture technic and wound healing - An investigation based on animal experiments
Ann.of Surg. Vol.144 , No.6 December (1956)

17. Borst,M.
in:Die Deutsche Chirurgie im Weltkrieg:Borchard und Schmieden 16 + 938 pp. Barth,Leipzig (1920)

18. Botsford,Th.W.
The tensile strength of sutured skin wounds during healing
Surg.,Gynec.and Obst.72 , 690 (1941)

19. Buechs,H.,Eifinger,F.
Vit.C und Wundheilung
Deutsch.zahnärztl.Ztschr.17 , 493-502 (1962)

20. Bullough,W.S.
Age and mitotic activity in the male mouse mus musculus L.
J.Exp.Biol.26 , 261-286 (1949)

21. Bullough,W.S.,Laurence,E.B.
The control of mitotic activity in the skin
in Slome:Wound Healing , Pergamon Press,London (1961)

22. Burrows,M.T.
J.Med.Res.44 , 615 (1924)

23. Caldwell jr.,F.T.,Donohue,P.,Rosenberg,B.
The effect of environmental temperature upon rate
of gain of tensile strength of abdominal wounds
Abs.of First Multiple Discipline Res.Forum,Am.Med.Ass.
held in New York , June 27-9 (1961)

24. Calnan,J.,Fry,H.J.H.
The tensile strength of healing skin wounds.A new
method for experimental study "in situ" using rats.
Brit.J.Plastic Surg.16 , 118-24 (1963)

25. Calnan,J.,Fry,H.J.H.,Saad,N.
Woundhealing and wound hormones.A study of tensile
strength in rats.
Brit.J.Surg.51 , 448-56 (1964)

26. Carrel,A.
The treatment of wounds
J.A.M.A.55 , 2148 (1910)

27. Carrel,A.
Leucocytic trephones
J.A.M.A.82 , 255 (1924)

28. Carrel,A.,Ebeling,A.H.
Studies in wound healing
J.of Exp.Med. (1921)

29. Carrel,A.,Hartmann,A.
Cicatrization of wounds. I.The relation between the
size of a wound and the rate of cicatrization.
J.Exp.Med.24 , 429-450 (1916)

30. Carrel,A.,Lecomte du Noüy,P.
Cicatrization of wounds. XI.Latend period
J.Exp.Med.34 , 339 (1921)

31. Catchpole,H.R.
Role of ground substance in wound healing
in Williamson:The healing of wounds:p.29-46 (s.dort)

32. Chlumsky,V.
Experimentelle Untersuchungen über die verschiedenen Methoden der Darmvereinigung
Bruns Beitr.25 , 539 (1899)

33. Chu,C.Hu
Elastic fibroplasia in early wound healing
Anat.Res.139 , 215-6 (1961)

34. Clark,A.
The effect of diet on the healing of wounds
Bull.John Hopkins Hosp.30 , 117 (1919)

35. Clark,E.R.,Clark,E.L.
Growth and behaviour of epidermis as observed microscopically in observation chambers inserted in ears of rabbits
Amer.J.Anat.93 , 171-219 (1953)

36. Cook,E.S.,Fardon,J.C.
The wound hormone concept in wound healing
Surg.,Gynec.and Obst.75 , 220 (1942)

37. D'Arsonval
zitiert in v.Seemen:Elektrochirurgie(141)

38. Davidson,J.N.
Humoral aspects of wound healing
Brit.med.Bull.3 , 73 (1945)

39. Desprez,J.D.,Kiehn,C.L.
The effect of Cytoxan on wound healing
Plastic Reconstr.Surg.26 , 301 (1960)

40. Doberauer,W.
Effect of age on wound healing
Gerontol.Clin.4 , 112-27 (1962)

41. Douglas,D.M.
The tensile strength of healing wounds in aponeurosis
in Slome:Wound Healing , Pergamon Press,London (1961)

42. Dunphy,E.
On the nature and care of wounds
Ann.R.Coll.Surg.Engl.26 , 69 (1960)

43. Dunphy,E.,Udupa,K.N.
Chemical and histochemical sequences in the normal healing of wounds
New Engl.J.Med.253 , 847 (1955)

44. Dunphy,E.,Udupa,K.N.,Edwards,L.
Wound healing,a new perspective with particular reference to ascorbic acid deficiency
Ann.Surg.144 , 305 (1956)

45. Ebeling,A.
Cicatrization of wounds.The temperature coefficient
J.Exper.Med.35 , 657 (1922)

47. Erici,I.
Effect of environmental temperature on the rate of wound healing.
Acta Chir.Scand. Vol.112 , Fasc.5 , 345 (1956)

48. Fåhraeus,R.
The suspension stability of the blood
Acta med.Scand.55 , 1 (1921)

49. Fast,J.,Nelson,C.,Dennis,C.
Rate of gain in strength in sutured abdominal wall wounds
Surg.,Gynec.and Obst.84 , 685 (1947)

50. Findlay jr.,G.W.,Howes,E.L.
The combined effect of cortisone and partial protein depletion on wound healing
New Engl.J.Med.246 , 597 (1952)

51. Florey,H.
Lectures on general pathology
Lloyd - Duke , London (1954)

52. Fränkel,P.
Arch.f.klin.Chir.150 , 170 (1928)

53. Frick,A.
Die histologische Altersbestimmung von Schnittwunden der menschlichen Haut
Schweiz.Z.Path.17 , 685 (1954)

54. Fuke,T.
Effects of light upon the healing of wounds
Jap.J.Obst.and Gynec.15 , 234 (1932)

55. v.Gaza,W.
Wundphysiologie und Wundbehandlung
Bruns Beitr.142 , 669-77 (1928)

56. Gelin,L.-E.
Studies in anaemia of injury
Acta Chir.Scand. Suppl.210 (1956)

57. Gildemeister,M.,Kaufhold,R.
Über das elektrische Leitungsvermögen der überlebenden menschlichen Haut
Pflügers Arch.179 , 154 (1920)

58. Gillman,T.
Neue Erkenntnisse über die Heilung und Behandlung von Wunden
Triangel,Basel4 , 68 (1959)

59. Gillman,T.,Penn,J.,Bronks,D.,Roux,M.
A reexamination of certain aspects of the histogenesis of the healing of cutaneous wounds
Brit.J.Surg.43 , 141 (1955)

60. Girgolaff,S.
Über lokale Azidose der per primam heilenden Wunde
Zbl.Chir.51 , 2297 (1924)

61. Glücksmann,A.,Dann,L.,Transley,K.
The healing of untreated wounds
The Brit.J.of Exp.Path. Vol.XXII,No.1(Febr.1941)

62. Grillo,H.C.,Watts,G.T.,Gross,J.
Studies in wound healing I.Contraction and the wound contents
Ann.Surg.148 , 145-152 (1958)

63. Grillo,H.C.,Portsaid,M.S.
Studies in woundhealing IV.Retardation of contraction by local x-irridation,and observations relating to the origin of fibroblasts in repair
Ann.Surg.154 , 741-50 (1961)

64. Häbler,C.
Die Physikochemie der Entzündung und der Wundheilung
Ergebn.d.Chir. und Orthop. Bd.21 , 421 (1928)

65. Hartwell,S.W.
Mechanics of healing in human wounds
Thomas,Springfield,Ill. (1955)

66. Harvey,S.C.
Velocity of growth of fibroblasts in healing wounds
Arch.Surg.18 , 1227 (1929)

67. Harvey,S.C.
Healing of wounds as a biological phenomenon
Surg.25 , 655 (1949)

68. Hegemann,G.
Standardmethode zur Beurteilung der Wundheilungsverlängerung
Der Chirurg 20.Jahrgg.506 (1949)

69. Hegemann,G.
Experimentelle Studie über die Bedeutung und die Ursache der Wundkontraktion bei der Wundheilung
Bruns Beitr.180 , 229 (1950)

70. Hegemann,G.
Bedeutung einiger Allgemeineinflüsse auf die Wundheilung
Klin.Wochenschrift 158 (1950)

71. Hegemann,G.
Standardmethode zur Beurteilung des Wundverlaufs
Langenbecks Archiv 264 , 169 (1950)

72. Hegemann,G.,Leutschaft,R.
Röntgenspektroskopische Untersuchungen über Kollagenstrukturen bei Wundheilung
Klin.Wochenschrift 665 (1951)

73. Hegemann,G.
Ergebnisse und Probleme neuerer Untersuchungen über den Vorgang der Wundheilung
Hefte zur Unfallheilkunde 43 , 40 (1952)

74. Hegemann,G.
Wundheilung und Wundbehandlung
Lehrbuch der Chirurgie:Hellner,Vossschulte,Nissen
Thieme Verlag,Stuttgart (1957)

75. Heite,H.-J.
Ein tierexperimentelles Modell zur quantitativen Prüfung wundheilungsfördernder Salben
Universitäts - Hautklinik,Marburg/Lahn

76. Hopf,H.Ch.
Das kritische Intervall peripherer Nerven bei Reizung am gleichen und an verschiedenen Orten
Pflügers Archiv 279 , 67-72 (1964)

77. Hosoda,Y.
Granulation Tissue I.Soluble collagen
II.Fibrogenesis and nucleic acid
Keio J.Med.9 , 261-86 (1960)

78. Howes,E.L.,Harvey,S.C.,Sooy,J.W.
Journal of Am.Med.Ass.92 , 42 (1929)

79. Howes,E.L.,Harvey,S.C.
The age factor in the velocity of the growth of fibroblasts in the healing wound
J.Exp.Med.55 , 577 (1932)

80. Howes,E.L.,Briggs,H.,Shea,R.,Harvey,S.C.
Effect of complete and partial starvation on the rate of fibroplasia in the healing wound
A.M.A.Arch.Surg.27 , 846 (1933)

81. Howes,E.L.,Harvey,S.C.
Clinical significance of experimental studies in wound healing
Ann.Surg.102 , 941-44 (1935)

82. Howes,E.L.
The connective tissues in wound healing
in Asboe-Hansen:Connective tissue in health and disease
Munksgaard,Kopenhagen (1954)

83. Hozawa,S.
Studien über die Polarisation der Haut I
Pflügers Archiv 219 , 111 (1928)

84. Ishido,B.
Arch.f.path.Anat.u.Physiol.240 , 241 (1923)

85. Jorgensen,O.,Schmidt,A.
Influence of sex hormones on granulation tissue formation and on healing of linear wounds
Act.Chir.Scand.124 , 1-10 (1962)

86. Kahlson,G.,Nilsson,K.,Rosengren,E.,Zederfeldt,B.
Wound healing as dependent on rate of histamine formation
Lancet II 230-4 (1960)

87. Klingsberg,J.,Butcher,E.O.
Age and wound healing in the palatal mucosa of the rat
J.Gerontol.Abs.16 , 390 (1961)

88. Knisely,M.H.
A method of illuminating living structures for microscopic study
Anat.Rec.64 , 499 (1936)

89. Knisely,M.H.,Eliot,Th.S.,Bloch,E.H.
Sludged blood in traumatic shock. I.Microscopic observations of the precipitation and agglutination of blood flowing through vessels in crushed tissues
A.M.A.Arch.Surg.51 , 220 (1945)

90. Knisely,M.H.,Bloch,E.H.,Eliot,Th.S.,Warner,L.
Sludged blood
Science 106 , 431 (1947)

91. Kühnau,J.
Biochemie der Wundheilung
Dtsch.Ztschr.f.Chir.301.Bd:Kongressbericht (1962)

92. Levenson,S.M.,Oates,J.F.,Geever,E.F.
Effects of whole body x-irridation on wound healing
Deparment of Surgical Metabolism and Physiology, Division of Surgery,Walter Reed Army Institute of Research,Walter Reed Army Medical Center, Washington 12 D.C.

93. Lindner,J.
Die Morphologie der Wundheilung
Dtsch.Ztschr.f.Chir.301.Bd:Kongressbericht (1962)

94. Loeb,L.
A comparative study of the mechanism of wound healing
J.of med.Res. Vol.41 , 247 (1920)

95. Löfström,B.,Zederfeldt,B.
Effects of induced hypothermia on wound healing (an experimental study in the rabbit)
Acta Chir.Scand. Vol.112 , Fasc.2-152 (1957)

96. Löfström,B.,Zederfeldt,B.
Effect of induced hypothermia on wound healing (an experimental study in the rabbit)
II. An experimental investigation of the importance of intravascular aggregation of blood cells
Acta Chir.Scand.Vol.113,Fasc.4-272 (1957)

97. Löfström,B.,Zederfeldt,B.
Wound healing after induced hypothermia
III. Effect of age
Acta Chir.Scand. Vol.114 , Fasc.4-245 (1957)

98. Lorin-Epstein,M.-J.
Über einige allgemeine Faktoren der Wiederherstellungsprozesse und ihre Bedeutung für die chirurgische Pathologie
Langenb.Arch.144 , 632-66 (1927)

99. Lundgren,C.,Muren,A.,Zederfeldt,B.
Effect of cold-vasoconstriction on wound healing in the rabbit
Acta Chir.Scand.118 , 1 (1959)

100. Marchand,F.
Der Prozeß der Wundheilung
F.Enke - Verlag,Stuttgart (1901)

101. Marcy,R.
Tensile strength of sutured wounds reopened at different stages of healing
Compt.Rend.Soc.Biol.154 , 1157-8 (1960)

102. Marcy,R.
Healing of secondary wounds inflicted at different times during the healing of primary wounds
Compt.Rend.Soc.Biol.154 , 1204-6 (1960)

103. Marcy,R.
Cicatrisation et cicatrisants
Produits Pharmaceutiques Vol.16,No.2 , 53-62 (1961)

104. Menkin,V.
Newer concepts of inflammation
Ch.C.Thomas,Springfield,Ill. (1950)

105. Menkin,V.
Biochemical mechanisms in inflammation
Brit.med.J.1521 (1960)

106. Meyer,A.W.
Methode zum Auffinden von Hirntumoren bei der Trepanation durch elektrische Widerstandsmessung
Zentralblatt f.Chir. Nr.50 , 1824 (1921)

107. Myers,A.H.,Postlethwait,R.W.,Smith,A.G.
Histologic grading of the experimental healing wounds
Arch.of Surg.83 , 771-4 (1961)

108. Nilsson,E.,Wendeberg,B.
Effect of local anaesthetics on wound healing
Acta Anaesthesiologica Scand.2 , 87-99 (1957)

109. Noüy,P.du
Relation between age,area and index of cicatrization
J.Exp.Med.24 , 461 (1916)

110. Noüy,P.du
Das Altern und die physiologische Zeit
Z.Altersforschung S.301 (1939)

111. Paget,J.
Healing of injuries in various tissues
Lectures on Surgical Pathology 1 , 271 (1853)

112. Pappas,A.M.,Evans,V.J.,Hyatt,G.W.,Earle,W.R.
Acceleration of skin defect closure
Surg.,Gynec.and Obst.113 , 681-6 (1961)

113. Peacock jr.,E.E.
Effect of dietary proline and hydroxyproline on tensile strength of healing wounds
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.105 , 380-3 (1960)

114. Peacock jr.,E.E.
The effects of acid extract of collagen,cold neutral solutions of collagen,and reconstituted collagen fibrils on wound healing in normal and proteindepleted rats
Surg.,Gynec.and Obst.113 , 329-38 (1961)

115. Peacock jr.,E.E.,Petty,J.
The effect of hydroxyproline and reconstituted collagen upon wound healing in protein depleted rats
Dep.of Surg.The School of Medecine,the University of North Carolina and the North Carolina Memorial Hospital

116. Preston,D.J.
The effect of sutures on the strength of healing wounds
Am.J.Surgery 49 , 56 (1940)

117. Raekallio,J.
Enzymes histochemically demonstrable in the earliest phase of wound healing
Nature(London) 188 , 234 (1960)

118. Raekallio,J.
Histochemical studies on vital and post mortem skin wounds
Ann.Med.Exptl.Biol.F.39 , Suppl.6 , 105 (1961)

119. Rauch,S.
Zur Chemie der Wundheilung A) Gesetzmäßigkeiten des unbehandelten Wundwachstums
Langenb.Arch.klin.Chir.266 , 210 (1950)
B) Die chemische Beeinflussung der Epithelisation
Langenb.Arch.klin.Chir.266 , 285 (1950)
C) Die chemische Beeinflussung der Granulation
Langenb.Arch.klin.Chir.266 , 448 (1950)

120. Rauch,S.
Zur Chemie des Wund"exsudats"
Path.et Microbiol.(Basel) 23 , 285 (1960)

121. Riehl
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Bd.IV , 3 S.219 Springer,Berlin (1932)

122. Ross,R.,Benditt,E.P.
A comparison of the ultrastructure sequences in normal VS.Scorbutic wounds
Dept.of Pathol.,Univ.of Washington,Seattle S.164

123. Ross,R.,Benditt,E.P.
Wound healing and collagen formation I.sequential changes in components of guinae pig skin wounds observed in the electron microscope
J.Biophys.Biochem.Cytol.11 , 677-700 (1961)

124. Rostock,P.
Die Wunde
W.de Gruyter u.Co.,Berlin (1950)

125. Russel,R.S.,Billingham,R.E.
Some aspects of the repair in mammals
Progress in Surgery Vol.2 S.Karger,Basel-New York (1962)

126. Saitta,S.
Scritti biol.5 , 409 (1930)

127. Saitta,S.
Scritti biol.5 , 413 (1930)

128. Saitta,S.
Scritti biol.5 , 273 (1930)

129. Sandberg,N.,Zederfeldt,B.
Influence of acute haemorrhage on wound healing in the rabbit
Acta Chir.Scand.118 , 367-371 (1959/60)

130. Sandblom,Ph.
The tensile strength of healing wounds
Acta Chir.Scand. Suppl.89 (1944)

131. Sandblom,Ph.
The effect of injury on wound healing
Ann.Surg.129 , 305 (1949)

132. Sandblom,Ph.,Petersen,P.,Muren,A.
Determination of tensile strength of the healing of wounds as a clinical test
Acta Chir.Scand.105 , 252 (1953)

133. Sandblom,Ph.,Muren,A.
Differences between the rate of healing of wounds inflicted with short time intervall
I cutaneous incisions
Ann.of Surg. Vol.140 , No.4 (1954)

134. Sandblom,Ph.
Wundheilungsprobleme mit Reißfestigkeitsmethoden untersucht
Langenb.Arch.u.Dtsch.Zeitg.f.Chir.Bd.287 , 469-480 (1957)

135. Sandison,J.C.
A new method for the microscopic study of living growing tissues by the introduction of a transparent chamber in the rabbits ear
Anat.Res.28 , 281-287 (1924)

136. Sandison,J.C.
The transparent chamber of the rabbits ear.A complete description of the improved technique,and a general account of the growth and behaviour of living cells and tissues
Amer.J.Anat.41 , 447-473 (1928)

137. Scales,J.T.,Winter,G.D.
The adhesion of wound dressings - an experimental study in Slome:Wound Healing,Pergamon Press,London (1961)

138. Schallock,G.,Lindner,J.
Medizinische 1 , 12-20 (1957)

139. Schlüter
Apparat zur Bestimmung des elektrischen Widerstandes im Gehirn
Zentralblatt f.Chir.Nr.50 , 1827 (1921)

140. Schröter v.,F.L.H.
Inaugural-Dissertation,Leipzig (1922)

141. Seemen v.,H.
Elektrochirurgie
Verlag v.Jul.Springer,Berlin (1932)

142. Slome,D.
Wound Healing
Pergamon Press,London,New York,Paris (1961)

142a. Schuching,S.V.,Enns,T.,Abt,A.F.
Connective tissue studies IV:L-ascorbic acid excretion in intact and wounded guinea pigs on varying intakes
Am.J.Physiol.199 , 423-8 (1960)

143. Smirnov,E.A.
Healing of skin wounds and subcutaneous tissue in white rats subjected to generalized gamma-irridation
Engl.Summary Biol.Abs.36 , 39706 (1961)

144. Swann,M.M.
The control of cell division:a review
II special mechanisms
Cancer Res.18 , 1118-1160 (1958)

145. Sylven,B.
Über das Vorkommen von hochmolekularen Esterschwefelsäuren im Granulationsgewebe und bei Epithelregeneration
Acta Cir.Scand.86 Suppl.66 (1941)

146. Tammann,H.,Blümel,P.,Roese,R.
Arch.f.klin.Chir.172 , 81 (1933)

147. Thews,G.
Ein elektrisches Analogrechenverfahren zur Lösung physiologischer Diffusionsprobleme
Pflüg.Arch.276 , 182-191 (1962)

148. Viljanto,J.,Isomäki,H.,Kulonen,E.
Effect of anabolic steroid on the tensile strength of granulation tissue in various nutritional states
Acta Endocrinol.41 , 395-99 (1962)

149. Virchow,R.
Arch.f.path.Anat.u. Physiol.14 , 1 (1858)

150. Watermann,D.F.,Birkhill,F.R.,Pirani,C.R.,Levenson,S.M.
The healing of wounds in the presence of anaemia
Surgery 31 , 821 (1952)

151. Weiber,A.
Vascularisation of a disrupted and resutured wound compared with that of a primary healing wound
Acta Chir.Scand.121 , 1 (1961)

152. Weiss,P.
Biological aspects of wound healing
in W.B.Patterson:Wound healing and tissue repair
pp.1-9,University of Chicago Press,Chicago (1959)

153. Weiss,P.
The biological foundation of wound repair
Harvey Lectures,Series 55,pp.13-42 (1959/60)
Academic Press,New York

154. White,B.N.,Shetlar,M.R.,Schilling,J.A.
The glucoproteins and their relationship to the healing of wounds
Ann.N.Y.Acad.Sci.94 , 297-307 (1961)

155. Wiancko,B.,Kling,S.,Mackenzie,W.C.
Wound healing:Incisions and suturing
J.Can.Med.Ass.84 , 254-7 (1961)

156. Williamson,M.B.
The healing of wounds
Blakiston Division Mc.Graw-Hill Book Comp.Inc.
New York (1957)

157. Williamson,M.B.,Haley,H.B.
Uptake of radiosulfur during the healing of surgical wounds
Clin.Chem.6 , 199-207 (1960)

158. Wilson,J.V.
The pathology of traumatic injury
Livingstone,Edinburgh (1946)

159. Yabuki,T.
Influence of various vitamins on the healing of wounds
Hiroshima Igaku 8 , 2611-45 (1960)

160. Zederfeldt,B.
Studies on wound healing and trauma:with special reference to intravascular aggregation of erythrocytes
Acta Chir.Scand. Suppl.224 (1957)

161. Zhuravsky,L.S.,Mishina,M.B.
An objective method for determing the rate of primary healing in sutured wounds
Bull.Exptl.Biol.Med.USSR 43 , 517-8 (1957)

162. Zollinger,H.U.
Beschleunigung der Wundheilung beim Meerschweinchen durch amnionhaltige Salbe
Schweiz.Z.Path.19 , 729 (1956)

163. Zollinger,H.U.
Die Wundheilung vom Standpunkt der pathologischen Anatomie
Helv.Chir.Acta 29 , 1/2 (1962)

Lebenslauf

1938	am 23.April als Sohn des Ingenieurs Carsten Möller und seiner verstorbenen Ehefrau Hildegard,geb.Haun,in Holzminden / Weser geboren
1958	Reifeprüfung am Gymnasium f.Jungen in Holzminden
1958 - 1960	Vorklinisches Studium an der Universität Marburg / Lahn
1960 - 1964	Studium an der Universität Erlangen - Nürnberg
1964	Ablegung des Medizinischen Staatsexamens dortselbst
1965 - 1966	Medizinalassistentenzeit
	6 Monate chirurgische Ausbildung
	8 Monate Tätigkeit in der freien Praxis

Offsetdruck + Fotodruck
- J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -

Offsetdruck + Fotodruck

– J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 –